

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1914

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

M^{lle} Alice CAESAR

Née au Vésinet (Seine-et-Oise), le 21 août 1889

LES ACCIDENTS

DE LA

Sérothérapie antidiphthérique
ET LA SÉRUMPHOBIE

Président : M. HUTINEL, professeur

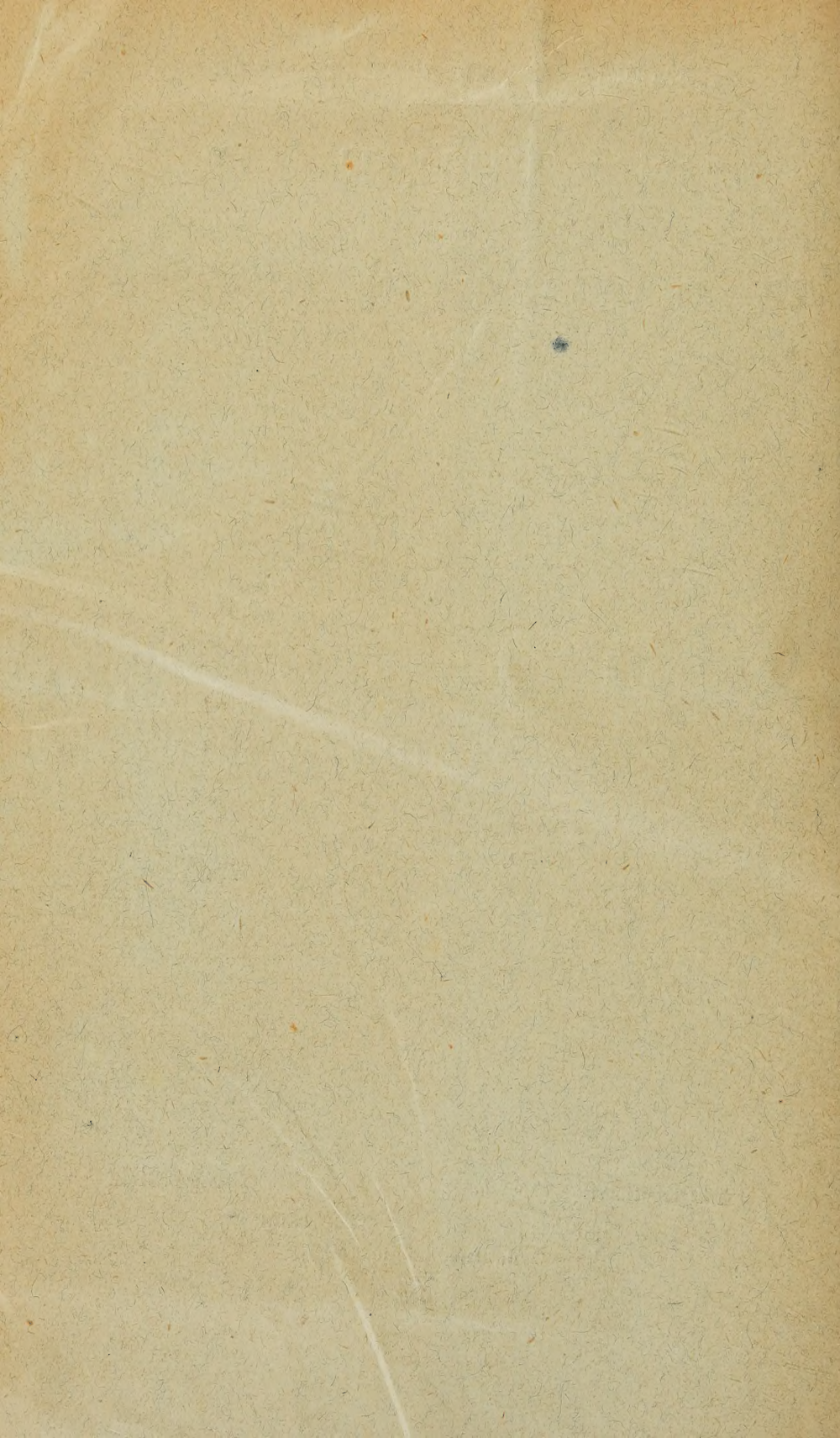
PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, Rue Racine (VI)

1914



THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1914

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

M^{lle} Alice CAESAR

Née au Vésinet (Seine-et-Oise), le 21 août 1889

LES ACCIDENTS

DE LA

Sérothérapie antidiphthérique

ET LA SÉRUMPHOBIE

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Président : M. HUTINEL, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, Rue Racine (VI^e)

1914

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN, M. LANDOUZY

PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	NICOLAS
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale.	WEISS
Chimie organique et Chimie générale.	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales.	ACHARD
Pathologie médicale.	WIDAL
Pathologie chirurgicale.	TEISSIER
Anatomie pathologique.	LEJARS
Histologie.	PIERRE MARIE
Opérations et appareils.	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale.	AUGUSTE BROCA
Thérapeutique.	POUCHET
Hygiène.	MARFAN
Médecine légale.	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	THOINOT
Pathologie expérimentale et comparée.	LETULLE
	ROGER
	DEBOVE
Clinique médicale.	LANDOUZY
	GILBERT
	CHAUFFARD
	HUTINEL
Maladies des enfants.	GILBERT BALLET
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	GAUCHER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	DEJERINE
Clinique des maladies du système nerveux.	DELBET
Clinique chirurgicale.	QUENU
	RECLUS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique.	DE LAPPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
Clinique d'accouchements.	BAR
	PINARD
Clinique gynécologique.	RIBEMONT-DESSAIGNE
Clinique chirurgicale infantile.	POZZI
Clinique thérapeutique.	KIRMISSON
	ALBERT ROBIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ALGLAVE	GUENIOT	LERI	RICHAUD
BERNARD	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRUMPT	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SAUVAGE
CAMUS	LABBE (H.)	MULON	SCHWARTZ (A.)
CASTAIGNE	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	SICARD
CHAMPY	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHEVASSU	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
COUVELAIRE	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GREGOIRE	LEREBoullet	RIBIERRE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'en tend leur donner aucune approbation ni improbation.

197

A MES PARENTS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HUTINEL

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'honneur

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MÉRY

A qui je dois l'idée de ce travail, hommage de profonde reconnaissance pour les précieux conseils qu'il m'a prodigués.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Externat

MONSIEUR LE PROFESSEUR QUÉNU
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIERRE DUVAL
(1911-1912)

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEGRY
(1912-1913)

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MÉRY
(1913-1914)

A MES AUTRES MAÎTRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P.-E. LAUNOIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LCEPER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ REYNIER

MONSIEUR LE DOCTEUR CHIFOLIAU

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ POTOCKI

[MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ WEILL HALLÉ]

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS MARTIN
| Médecin de l'Hôpital Pasteur

LES ACCIDENTS

DE LA

Sérothérapie antidiphtérique

ET LA SÉRUMPHOBIE

INTRODUCTION

Exagérant l'importance des accidents dus aux injections de sérum antidiphtérique, non seulement le grand public, mais ce qui est beaucoup plus grave, certains médecins, semblent considérer la sérothérapie comme un traitement dangereux et hésitent à l'appliquer, laissant leurs malades exposés au danger d'une diphtérie non traitée, plutôt que de leur faire courir les risques d'un danger illusoire dû aux injections de sérum.

M. Louis Martin, à la Société médicale des hôpitaux, expose les dangers de la sérumphobie (7 fév. 1913). « Cette peur de l'anaphylaxie devient une phobie contre laquelle on doit réagir. J'ai reçu hier à l'hôpital Pasteur une famille dont un enfant est mort sans sérum, la mère est arrivée mourante sans

sérum, et un autre enfant est arrivé très malade, sans sérum.

» Pour quelques décès dus à l'anaphylaxie, encore discutables, nous allons voir la mortalité diphtérique augmenter rapidement. »

M. Caussade a cité le cas d'un médecin qui, après avoir soigné une diphtérie grave, refusa une injection préventive, au début d'une angine, par crainte des accidents anaphylactiques. Il succomba six jours plus tard à une diphtérie bronchique.

Récemment, M. Méry s'élève avec éloquence contre la peur du sérum (1). « Que le grand public, toujours un peu ignorant, bien qu'il soit persuadé du contraire, surtout à notre époque actuelle d'omniscience superficielle, se laisse entraîner à la sérumphobie, cela n'a rien de surprenant, mais que ces craintes trouvent un écho dans le public médical, qu'elles entraînent des hésitations dans l'application de la sérothérapie, cela devient un danger beaucoup plus grand que celui, très illusoire, qui a paru leur donner naissance. »

M. Méry cite deux cas.

Le premier cas est celui d'une fillette atteinte d'angine diphtérique moyenne, et dont le père avait opposé par télégramme un veto formel aux injections de sérum. Pour rassurer la mère, fort inquiète, il fallut laisser un interne auprès de la petite malade pendant vingt-quatre heures, à attendre le choc anaphylactique.

1. *Paris médical*, 6 décembre 1913.

Le deuxième cas se rapporte à un jeune homme atteint d'une grosse angine diphtérique avec œdème du cou, ganglions énormes, odeur fétide, fausses membranes noirâtres. En présence de cet état grave, le médecin, fort préoccupé des accidents qui pourraient suivre les injections de sérum, fait part au père de famille des dangers possibles de l'anaphylaxie et lui demande pour ainsi dire son avis, avant de faire une injection, modeste d'ailleurs.

Dans un troisième cas, c'est l'abstention de tout traitement sérothérapique au cours d'accidents paralytiques, par crainte d'accidents anaphylactiques.

Cette crainte du sérum constitue un véritable danger contre lequel il faut réagir et ce sera le but de ce modeste ouvrage de montrer par quelques statistiques, les résultats dus à l'application du sérum, et ensuite d'étudier les accidents sériques de première et de seconde injection, de considérer leur gravité et d'examiner s'il existe de véritables contre-indications à l'emploi du sérum.

CHAPITRE PREMIER

RÉSULTATS DUS A L'EMPLOI DU SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE

Évolution de la diphtérie traitée par le sérum. —

Pour nous rendre compte des effets du sérum, envisageons la diphtérie dans ses trois formes principales.

C'est avant tout dans les angines diphtériques communes, qu'il importe d'observer les effets curateurs du sérum.

Avant l'application de la sérothérapie, ces angines pouvaient guérir, mais après une convalescence longue et traînante, pendant laquelle les paralysies étaient fréquentes. Mais le gros danger, c'était la transformation en angine maligne ou l'envahissement secondaire du larynx. Dans tous ces cas, le pronostic était fatal.

Depuis l'emploi du sérum, l'évolution de ces angines diphtériques communes s'est entièrement modifiée. Vingt-quatre heures après la première injection, les fausses membranes se décollent par leurs bords, elles se détachent peu à peu et une fois

tombées elles ne se reproduisent presque jamais. L'adénopathie cervicale diminue très rapidement. En même temps l'état général se relève. Les enfants n'ont plus ce facies plombé indiquant une intoxication profonde. Au bout de trois à quatre jours, ils sont gais, jouent dans leur lit et leur appétit revient.

Une angine diphtérique commune traitée à temps ne se transforme presque jamais en angine diphtérique maligne, et si l'injection de sérum est faite dans les premières vingt-quatre heures, la guérison est de règle.

Dans les angines diphtériques malignes, le sérum ne détermine pas une transformation locale aussi rapide que dans les formes communes, et la mort peut survenir dans les premiers jours malgré le traitement. Dans les formes lentes, sous l'influence du sérum, les fausses membranes se détachent à partir du quatrième jour, laissant une muqueuse ulcérée et grisâtre. La fièvre tombe, le pouls se ralentit. Dans ces formes lentes, la guérison est obtenue dans la moitié des cas après une convalescence plus ou moins longue. Mais la mort peut encore survenir tardivement, précédée du « syndrome secondaire de la diphtérie maligne de Marfan ».

Ce qui est important, c'est que, avant l'emploi du sérum, les angines malignes entraînaient toujours la mort du malade, tandis qu'actuellement la guérison se fait dans près de la moitié des cas.

Depuis que l'on traite le croup par le sérum, son évolution a complètement changé. Quand l'injection

est pratiquée dès le début, quand il n'y a pas encore de dyspnée, la guérison est presque assurée sans que l'on soit obligé de faire de tubage. Quand l'injection est faite plus tard, quand les phénomènes dyspnéiques ont fait leur apparition, la guérison se produit dans les trois quarts des cas sans intervention. Même si l'on emploie le sérum plus tard encore, alors qu'il ne supprime pas la nécessité de l'intervention, il détermine la guérison dans le plus grand nombre de cas.

Quelques statistiques feront mieux voir les résultats obtenus avec cette admirable médication (Marfan, Statistique de la diphtérie à l'hôpital des Enfants-Malades, 24 janv. 1908).

Avant 1894, c'est-à-dire avant l'application du sérum, la mortalité à l'hôpital des Enfants-Malades dans le service de la diphtérie s'élevait à 50 o/o.

Du 1^{er} février au 24 juillet 1894, dans ce même service, on emploie le sérum. Pour 448 enfants traités, la mortalité est de 24,5 o/o. Ces résultats étaient dus à l'emploi du sérum antidiphtérique, car toutes les autres conditions étaient restées les mêmes. Pendant cette même période, à l'hôpital Trousseau, où la sérothérapie n'était pas encore appliquée, la mortalité approchait 60 o/o.

Dans les années qui suivirent, c'est-à-dire de 1901 à 1907, dans le même pavillon de la diphtérie à l'hôpital des Enfants-Malades, le nombre des malades s'élève à 4.485 et la mortalité globale est de 12,95 o/o.

Si l'on calcule la mortalité réduite dans ce même

laps de temps, c'est-à-dire si l'on ne fait pas entrer dans la statistique les enfants morts vingt-quatre heures après leur entrée dans le service, ceux donc qui ont été amenés trop tard et chez lesquels le sérum n'a pas pu agir, on voit la mortalité tomber à 8,54 o/o.

La mortalité dans les pavillons de diphtérie est due pour la plus grande part aux angines diphtériques malignes et aux cas de croup. Quelle a été l'action du sérum sur l'évolution de ces cas graves ?

1° Pour les angines diphtériques malignes, avant l'emploi du sérum, la mortalité était de 75 o/o.

Actuellement, la mortalité globale est de 30 o/o et la mortalité réduite est de 20 o/o.

2° Dans le traitement du croup, deux dates font époque : 1850 qui fit entrer la trachéotomie dans le traitement d'urgence de la laryngite diphtérique, et 1894 où l'on commença à appliquer la sérothérapie antidiphtérique.

Avant 1850, la mortalité des cas de croup s'élève à 80 à 90 o/o.

Après 1850, c'est-à-dire avec usage de la trachéotomie, la mortalité est encore de 70 o/o.

Après l'emploi de la sérothérapie, la mortalité tombe à 20 o/o.

La moitié des croups guérissent sans intervention chirurgicale et chez les enfants opérés, la mortalité tombe à 10 o/o.

3° L'efficacité du sérum se fait encore sentir dans les diphtéries secondaires, surtout au cours de la rougeole.

Avant la sérothérapie, la mortalité est de 80 à 85 o/o.

Après, elle est de 10 à 15 o/o.

Voyons maintenant les statistiques faites sur un plus grand nombre de cas, et empruntons au rapport de M. Louis Martin quelques statistiques faites sur toute la population de la ville de Paris (Soc. méd. des hôpitaux, 14 fév. 1913).

Telle est la statistique de la ville de Paris depuis l'application de la sérothérapie antidiphthérique.

	Morbidité	Mortalité	Décès pour 100 malades
1895.....	4.326	420	9,7
1896.....	3.808	454	11,9
1897.....	2.735	297	10,8
1898.....	2.542	256	10
1899.....	3.085	331	10
1900.....	2.955	294	10
1901.....	5.081	713	14
1902.....	5.665	724	12,8
1903.....	4.680	393	8,4
1904.....	3.776	250	6,6
1905.....	3.071	204	6,6
1906.....	3.081	169	5,4
1907.....	3.398	221	6,5
1908.....	2.914	193	6,6
1909.....	3.033	261	8,6
1910.....	2.873	284	9,8
1911.....	3.016	261	8,6
1912.....	2.578	277	10,7

Pour bien se rendre compte des progrès réalisés par l'application de la sérothérapie antidiphthérique,

il suffit de comparer les chiffres des moyennes de décès comptés avant et après l'emploi du sérum.

De 1880 à 1893, il y a une mortalité moyenne par année de 1721 décès, avec un maximum de 2244 décès en 1882, et un minimum de 1266 décès en 1890.

Dans les quinze ans qui ont suivi la sérothérapie, la moyenne annuelle des décès est de 348

avec un maximum en 1901 de 736 décès
et un minimum en 1906 de 174 décès.

Il suffit donc de comparer ces moyennes, ces maxima et ces minima avant et après l'emploi du sérum pour apprécier ce que nous devons à la sérothérapie.

	Avant	Après	Rapport
Moyennes	1721 décès	348 décès	4,9 à 1
Maxima	2244 décès	736 décès	3 à 1
Minima	1266 décès	174 décès	7 à 1

Dans les années moyennes, il y a eu 1 décès au lieu de 5 ; dans les années mauvaises, il y a eu 1 décès au lieu de 3 ; dans les années excellentes, il y a eu 1 décès au lieu de 7.

Il est intéressant de comparer en 1895 les statistiques de Paris où l'on appliquait déjà le sérum, avec celles des autres capitales où la sérothérapie commençait seulement à être appliquée.

Décès pour 100.000 habitants

	Paris	Londres	Berlin	Francfort	St-Petersbourg	Vienne
1894	40,7	64,6	87,1	104,2	66,6	114,6
1895	17,4	55,6	60,1	29,6	89,9	47,5

En 1899, M. Bayeux établit une statistique sur 230.000 cas de diphtérie, recueillis dans les villes, les campagnes, les hôpitaux des divers pays et traités par le sérum. La mortalité globale pour ces 230.000 cas a été de 16,2 o/o.

En 1900, Siégut (de Strasbourg) réunissait 47.000 cas, soignés dans les principaux hôpitaux d'Europe, de 1890 à 1898. Il montra que dans la période présérique, la mortalité globale s'élevait à 41,5 o/o, tandis que dans la période sérique, elle n'était plus que de 16,5 o/o.

Tels sont les résultats obtenus par l'emploi du sérum. C'est une des plus belles conquêtes thérapeutiques de nos jours, d'autant plus qu'elle est issue, non d'une découverte due au hasard, mais de travaux systématiques. Voyons maintenant quelle est l'importance des accidents sériques en comparaison des propriétés curatives du sérum.

CHAPITRE II

ACCIDENTS SÉRIQUES

La symptomatologie des accidents sériques n'est pas toujours identique à elle-même. L'apparition et la gravité des accidents varient suivant que l'injection de sérum est faite à un sujet neuf, c'est-à-dire à un individu qui n'a jamais reçu antérieurement d'injection de sérum animal, ou bien à un malade à qui on a déjà inoculé auparavant une certaine quantité d'un sérum analogue.

On doit donc envisager, d'une part, le syndrome sérique apparaissant après une première série d'injections, et d'autre part le syndrome sérique consécutif à une réinjection.

A. — Accidents consécutifs à une première série d'injections

Ces accidents, toujours bénins, sont extrêmement fréquents et leur fréquence s'accroît avec l'âge. Se

produisant dans 15 o/o des cas chez l'enfant, leur fréquence est beaucoup plus grande chez l'adulte. Par contre, la dose injectée a peu d'importance et l'on a vu une injection de 5 centimètres cubes provoquer une urticaire très intense, quand 100 centimètres cubes chez un autre sujet ne faisaient apparaître aucune trace d'éruption.

La voie d'introduction du sérum semble jouer un grand rôle dans la genèse des accidents. La voie sous-cutanée les fait apparaître, comme nous l'avons vu dans 15 o/o des cas, et ce sont toujours des accidents bénins. Mais si l'on injecte le sérum dans le péritoine, dans les veines ou dans le canal céphalo-rachidien, les accidents sont beaucoup plus graves. Enfin, le sérum semble acquérir sa toxicité maximum quand on l'injecte directement dans le cerveau.

Ces accidents consécutifs à une première série d'injections marquent l'intolérance du sujet pour les albumines hétérogènes injectées avec le sérum. Il ne saurait, dans ces cas, s'agir d'anaphylaxie.

Ces accidents apparaissent tantôt immédiatement après l'injection, tantôt quatre, cinq, six jours plus tard.

Les accidents immédiats ne présentent pas de gravité. C'est une douleur parfois très vive, siégeant au niveau du point où a été faite l'injection. Cette douleur s'accompagne d'un érythème fugace.

Ou bien, pendant l'injection, ou sitôt après, le malade se plaint de fourmillements, de nausées, il est dyspnéique, angoissé, avec tendance à la syncope.

Ces accidents apparaissent surtout chez les nerveux et ils ne présentent pas de gravité.

On relève cependant deux cas de mort immédiatement après une première injection de sérum antidiphthérique.

C'est le cas du professeur Langerhans de Berlin qui causa une vive émotion en 1896, et qui fit naître une certaine méfiance pour le sérum pendant les premières années de son application.

Il s'agit d'un enfant de vingt et un mois qu'on injecta avec du sérum de Behring, parce qu'un cas de diphtérie s'était déclaré dans son entourage immédiat. C'était un enfant auparavant bien portant. Quelques minutes après l'injection, l'enfant mourut.

A l'autopsie faite plus tard, on trouva un gros thymus. Il s'agissait donc d'un enfant atteint de « diathèse lymphatico-thymique » chez lequel le moindre choc pouvait produire la mort et le décès n'était pas imputable au sérum (Miller et Root).

La seconde observation a été publiée par M. Marc Keen, dans *Boston Medical and surgical Journal* du 6 avril 1911.

Un domestique est reconnu atteint de diphtérie et est envoyé à l'hôpital. Les personnes qui furent en contact avec lui reçurent une dose de 500 unités antitoxiques à titre préventif. La sœur du malade, une jeune fille de dix sept ans, qui paraissait robuste, reçut donc cette dose, de même que sa mère et une autre personne. L'injection fut faite avec les précautions habituelles, dans le deltoïde.

Peu après, la jeune fille se sentit mal à son aise, puis perdit

connaissance. Elle était cyanosée et sans pouls, la respiration était pénible ; pas de mouvements convulsifs. La face paraissait enflée, le réflexe cornéen était absent. Malgré la respiration artificielle, les tractions rythmées de la langue, les injections de strychnine, la mort survint rapidement. Il ne s'était pas écoulé plus de quinze minutes entre le moment de l'injection et la mort de la malade.

L'autopsie montra une persistance du thymus qui pesait environ 25 milligrammes, son lobe gauche s'étendait jusqu'au niveau du troisième cartilage. Il existait de nombreux ganglions lymphatiques dans le mésentère. Les plaques de Peyer étaient œdématisées, la rate hypertrophiée. Cœur et reins normaux. Poumons légèrement œdématisés. Le diagnostic anatomique fut : status lymphaticus.

Dans les 2 cas, les sujets paraissent ne pas avoir été dans un état de santé normal.

Les cas où les accidents précoces ont été le plus nombreux sont ceux où le sérum antidiphthérique n'a pas été employé comme sérum spécifique, mais où l'on a fait appel à son action indirecte dans des maladies comme l'asthme, l'ozène, la coqueluche, la pneumonie, la méningite cérébro-spinale et même le rhumatisme déformant. Gillette a publié 28 cas dans lesquels le collapsus ou la mort ont suivi l'administration de sérum antidiphthérique dans des cas d'asthme ; 16 d'entre eux se sont terminés par la mort. Sur ces 28 cas, 3 seulement étaient des cas où le sérum n'était pas appliqué pour la première fois et ces 3 cas ont guéri. Dans tous les autres, les accidents sont survenus à la suite de la première injection de

sérum. Quelques minutes après l'injection, le patient est pris d'une dyspnée extrême, d'œdème et d'urticaire, de collapsus et de mort rapide, souvent dix minutes après l'injection. Quand il y a guérison elle est très lente.

Ces faits, quelle que soit leur gravité, ne sauraient rien prouver contre la sérothérapie antidiphthérique. Ils prouvent une fois de plus l'intolérance des malades atteints d'affections des voies respiratoires, tuberculeux ou asthmatiques, vis-à-vis des sérums. Et aucun sérum ne doit être administré sans un but parfaitement défini.

Les accidents consécutifs aux premières injections de sérum sont en général des accidents tardifs. Ils constituent ce que l'on a décrit sous le nom de maladie du sérum.

Dans des cas rares, on peut voir apparaître les accidents sériques quelques instants ou quelques heures après une première injection, chez des sujets qui n'avaient pas reçu d'injection antérieure. M. Pochon a vu l'urticaire apparaître un quart d'heure après la première injection ; M. L. Guinon une heure après ; M. Marfan douze à trente-six heures après. Mais l'éruption sérique se montre en général du cinquième au dixième jour. Parfois, pendant les jours précédents, le malade a du prurit, des érythèmes fugaces, de la rougeur au lieu de l'injection. Le signe avant-coureur le plus fréquent est une légère adénopathie des ganglions répondant à la région injectée. Puis l'éruption apparaît, elle débute le plus souvent

au lieu d'injection, pour se généraliser rapidement. Elle offre l'aspect de l'urticaire typique. On voit de larges papules, aplaties, roses ou rouges, formant ensuite par confluence de larges plaques saillantes, blanches au centre, rouges à la périphérie. L'éruption s'accompagne d'un prurit intense. L'urticaire peut apparaître et disparaître en quelques heures. Elle offre des degrés variés, depuis quelques papules fugaces jusqu'à l'exanthème ortié universel et fébrile.

Dans les formes légères, on voit autour du lieu d'injection quelques éléments ortiés. Le malade n'a pas de fièvre, pas de malaise et en quelques heures l'éruption a disparu.

Dans les formes intenses, tout le tégument présente une rougeur diffuse, sur laquelle se détachent quelques plaques blanches et saillantes. Le sujet semble parfois couvert d'œdème, le prurit est intense. La température s'élève, monte à 39-40 degrés. Le malade a des vomissements, de la diarrhée. Il se plaint de céphalée, de courbature généralisée. Dans des cas exceptionnels, l'urticaire atteint les muqueuses de la bouche, du pharynx, des voies respiratoires. Il s'agit d'une véritable urticaire interne. Parfois l'urticaire sérique semble provoquer une reviviscence de l'angine. L'urticaire laryngée explique la réapparition possible des signes de sténose laryngée au moment d'une éruption sérique. C'est surtout chez les enfants atteints de croup et antérieurement tubés que ces phénomènes se voient, et il semble que l'altération antérieure du larynx appelle en quelque sorte la loca-

lisation de l'urticaire. Parfois ces symptômes ont été assez accusés pour nécessiter un nouveau tubage. Mais en général ils sont transitoires et il suffit de temporiser pour les voir disparaître.

Même quand l'urticaire est intense, son évolution est rapide. En un à trois jours on voit les éléments pâlir et, rapidement, tout rentre dans l'ordre.

Souvent les phénomènes éruptifs restent localisés soit au tronc, soit le plus souvent à l'abdomen, au niveau de la piqûre. Ils peuvent gagner les membres inférieurs, mais leur caractère principal est de ne pas se généraliser. Ils sont maculeux, papuleux, parfois on remarque des éléments ortiés typiques. Comme l'urticaire, ces érythèmes partiels sont mobiles, éphémères, à poussées successives et ne s'accompagnent pas d'altération de l'état général.

M. Marfan a décrit l'érythème marginé aberrant, qui auparavant était confondu avec l'érythème polymorphe. Cette éruption apparaît en général du quatrième au dixième jour après l'injection de sérum. Elle peut succéder à l'urticaire ou bien être primitive. Elle débute alors le plus souvent au niveau de la piqûre ou bien elle apparaît d'abord sur les membres et envahit ensuite le tronc et la face. Elle débute comme une éruption de rougeole par des macules rondes. En un à deux jours les macules blanchissent au centre, s'agrandissent avec plus ou moins de rapidité. Les cercles rouges finissent par se rencontrer, s'entrecroisent et dessinent des arabesques variées. Le prurit est moins intense que dans l'urticaire. Par-

fois l'éruption s'accompagne de troubles digestifs, le malade a des nausées, de la diarrhée et souvent la fièvre apparaît. Très rapidement en un à cinq jours, on voit l'éruption pâlir et disparaître. On a aussi décrit des érythèmes scarlatiniformes, morbilliformes, polymorphes, d'origine sérique, mais pour M. Marfan, il s'agit alors toujours d'une infection associée, soit d'une scarlatine, d'une rougeole ou d'une infection streptococcique.

Après une injection de sérum, on voit souvent les ganglions de l'aîne se prendre du côté injecté. Parfois l'adénopathie apparaît aussi au creux axillaire. Du septième au huitième jour on voit les ganglions augmenter du côté injecté, puis quand l'éruption apparaît, l'adénopathie augmente et les ganglions deviennent douloureux à la pression. Dans quelques cas, on voit apparaître l'adénopathie généralisée. Ce sont d'abord les ganglions cruraux et axillaires du même côté qui se prennent, puis les ganglions inguinaux du côté opposé. Parfois les ganglions du cou prennent part à l'inflammation. L'adénopathie disparaît quelques jours après l'éruption.

Le sérum détermine parfois des phénomènes douloureux, surtout chez les adultes. Les malades se plaignent d'éprouver des douleurs articulaires, douleurs parfois si vives que le moindre mouvement arrache des cris au malade. Les arthralgies ne s'accompagnent pas en général de signes locaux marqués, on voit parfois un œdème siégeant plus ou moins près de l'articulation douloureuse. Ces

arthralgies sont multiples, mobiles et fugaces. Les articulations les plus fréquemment atteintes sont les articulations métacarpo-phalangiennes, puis l'articulation du poignet et des genoux. Jamais on n'a signalé d'arthrite purulente et la guérison est toujours survenue sans séquelles articulaires.

Souvent les douleurs ne restent pas limitées aux articulations, mais siègent aussi aux masses musculaires du dos, des lombes et parfois aux membres. Plus rarement, on a pu observer de véritables névralgies, soit du sciatique, soit du trijumeau, parfois même sans coexistence d'éruption.

Ces phénomènes douloureux durent peu de temps. Ils disparaissent en un à trois jours. Ils ne s'accompagnent pas de phénomènes généraux inquiétants et la température reste normale. Ils sont beaucoup plus rares que les éruptions et s'observent surtout chez les adultes. Ils coexistent parfois avec l'urticaire, ou peuvent alterner avec lui.

En résumé, ces accidents de première injection présentent quelques caractères communs. Ils n'apparaissent tous qu'après une incubation de quatre jours au minimum. Ils sont très polymorphes. Leur durée est au moins de deux à trois jours et ils apparaissent dans 15 0/0 des cas.

Quelle a été la gravité de ces accidents de première injection depuis 1894, c'est à-dire depuis que l'on applique la sérothérapie? Deux cas mortels ont été publiés, comme nous l'avons vu, ce sont celui de Langerhans et celui de Mac Keen. Dans ces

2 cas, les sujets présentaient une lésion antérieure du système lymphatique et il ne s'agissait donc pas de sujets normaux. La statistique des accidents graves consécutifs à une première injection est donc bien légèrement chargée, puisque l'on compte 2 cas de mort, de cause douteuse, pour 60.000 malades guéris par le sérum rien que dans la ville de Paris. La proportion n'existe donc pour ainsi dire pas, et il n'y a jamais lieu d'hésiter au moment d'injecter du sérum à un malade pour la première fois.

B. — *Accidents consécutifs aux réinjections de sérum.*

Que faut-il entendre par réinjection ? Il est prouvé que les injections pratiquées peu de temps après une première inoculation de sérum ne présentent pas de gravité particulière. Pour que les accidents que nous allons étudier se produisent il faut que la seconde injection soit faite, au plus tôt, trois semaines après la première. Il y a alors sensibilisation de l'organisme et ce sont des accidents d'anaphylaxie qui se produisent.

Ces accidents de réinjection sont plus fréquents qu'après une première injection et M. Martin les a observés quarante et une fois sur 83 cas. Ce sont souvent des éruptions ortiées plus ou moins disséminées et revêtant les caractères de la maladie du sérum.

Ces accidents sont généralement plus précoces

que ceux qui suivent une première injection. Ce sont les accidents de réaction accélérée signalés par Von Pirquet. « Tandis que les phénomènes séro-toxiques, après une première injection, n'apparaissent dans plus de la moitié des cas, qu'entre le huitième et le douzième jour, l'incubation après une réinjection est toujours raccourcie. La réaction apparaît plus rapidement, est plus accentuée et évolue plus rapidement, que pour une première injection.

« La réaction est ou bien immédiate, ou bien apparaît après le cinquième ou le sixième jour, suivant le temps qui s'est écoulé entre la première et la deuxième injection. Si l'intervalle est de douze à quarante jours, il y a une réaction immédiate ; s'il est de un mois et demi à six mois, la réaction est immédiate ou accélérée ; s'il est de plus de six mois, la réaction est seulement accélérée. » (Pirquett et Schick, *Serumkrakheit*.) Mais la loi de Von Pirquett ne s'étend pas à tous les cas et M. Marfan a publié un cas de réaction immédiate quand la première injection remontait à trois ans.

Parfois immédiatement après l'injection, ou bien quelques heures après il se produit une éruption. Les premières papules ne se localisent pas toujours au niveau de la piqûre, elles envahissent de proche en proche toute la surface des téguments. L'urticaire se généralise et atteint son maximum d'intensité en moins d'une heure. La face est bouffie, les paupières œdémateuses. L'éruption s'accompagne souvent de malaise général, de prurit intense et la température

monte à 40 degrés. L'état du malade semble alarmant, mais l'éruption s'éteint aussi vite qu'elle est survenue, en vingt-quatre heures tout rentre dans l'ordre.

Parfois le sujet ne réagit à la réinjection que par une éruption locale légère, par une plaque ortiée.

Les éléments ortiés apparaissent seulement plusieurs heures après l'injection. Ils forment des plaques d'urticaire plus ou moins étendus mais restent toujours localisés autour du point injecté et ne persistent que peu de temps. Cette plaque ortiée répond à une réaction locale légère, elle ne s'accompagne d'aucun phénomène général, elle évolue sans fièvre, ni malaise.

Mais parfois, au contraire, ce sont les phénomènes locaux qui dominent la scène.

Quelques minutes après l'injection, la région injectée présente un gonflement énorme. La peau est rouge, tendue, douloureuse. La paroi abdominale est œdématiée et les ganglions inguinaux sont gros et douloureux. Cette tuméfaction d'aspect inflammatoire a été dénommée par M. Marfan : phénomènes d'Arthus, par analogie avec le phénomène expérimental décrit par cet auteur. Le phénomène d'Arthus est une réaction immédiate de la réinjection.

Dans les cas légers, une heure après l'inoculation, la région injectée devient rouge. L'étendue de la plaque atteint les dimensions d'une pièce de 5 francs. La boule d'œdème qu'a provoqué l'injection augmente de volume.

Après quelques heures, la plaque pâlit et la tuméfaction disparaît. Il n'y a pas de fièvre ni de malaise. Mais, souvent, la réaction locale est plus intense. Un quart d'heure après l'injection, une rougeur très vive apparaît autour de la piqure, la peau prend rapidement un aspect érysipélateux, quelques taches purpuriques peuvent apparaître, le gonflement de la région est intense. La douleur est extrêmement vive et est exaspérée par la moindre pression. La formation d'un phlegmon semble imminente. Pendant vingt-quatre heures, l'état local reste stationnaire, toute la paroi abdominale est infiltrée, les ganglions de l'aîne sont pris. La plaque a un rebord rouge violacé. Dans ces cas intenses, les phénomènes généraux sont marqués, la fièvre monte rapidement, le pouls est rapide, le malade est anxieux et présente parfois des troubles digestifs, des vomissements. Malgré cet aspect grave, l'évolution est bénigne, au bout de vingt-quatre heures les phénomènes locaux s'atténuent, la rougeur s'efface, l'œdème disparaît et en quatre à cinq jours la guérison est survenue.

Sur 83 malades réinjectés par M. Martin, 43 présentèrent des accidents sériques et pour 8 d'entre eux, on nota au niveau de l'injection une réaction inflammatoire pseudo-phlegmoneuse. Mais ces réactions disparurent rapidement en quarante-huit heures au maximum. Une seule fois l'évolution ne fut pas aussi rapide. Mais la plaque purpurique n'amena pas de perte de substance et tout se réduisit à un abcès à marche lente analogue à un abcès froid et dont le

contenu fut amicrobien. Le malade guérit. Si cette réaction locale, connue sous le nom de phénomène d'Arthus, évolue dans l'immense majorité des cas d'une façon bénigne, MM. Aviragnet et Hallé ont pourtant signalé à la Société médicale des Hôpitaux (1913) 4 cas de phénomène d'Arthus à forme gangréneuse, dans lesquels on a observé une issue fatale.

OBSERVATION I

Deux ans et demi. Rougeole il y a un mois. A ce moment, injection de sérum antidiphtérique. Entré avec un croup d'emblée, le 15 juin 1911. Température 40 degrés. Tubage à l'entrée qui soulage peu le malade, probablement atteint également de bronchopneumonie. L'injection de 30 centimètres cubes de sérum, faite à l'entrée, est suivie le lendemain d'une zone œdémateuse douloureuse autour de la piqûre. Au centre de ce placard existe une tache ecchymotique noirâtre. Mort le lendemain.

OBSERVATION II

Vingt-sept mois. Rougeole il y a un mois. A ce moment injection de sérum antidiphtérique. Le 19 mai 1911, l'enfant entre à l'hôpital avec une diphtérie laryngée, nécessitant un tubage le lendemain. Au moment de l'injection sérique faite à l'entrée paraît une urticaire généralisée. Détubage le cinquième jour, mais l'état général est très médiocre et donne l'impression d'un syndrome infectieux secondaire. Nouvelle injection de sérum le 29 mai, suivie quelques heures après d'un placard d'œdème

pseudo-phlegmoneux avec tache hémorragique au centre. Le lendemain, cette tache s'est transformée en une escarre molle, humide, de la taille d'une pièce de 2 francs. L'enfant meurt le 3 juin. Pas d'autopsie.

OBSERVATION III

L'enfant a eu déjà le croup à vingt mois, a reçu du sérum et a guéri sans tubage. A l'âge de quatre ans, nouvelle diphtérie angineuse. Immédiatement après la piqûre de sérum, urticaire. Cette angine guérit sans incident, mais dans la convalescence de cette diphtérie, rougeole. Cette rougeole ramène le malade à l'hôpital, onze jours après, avec un croup diphtérique nécessitant un tubage immédiat. L'injection de sérum faite ce jour-là est suivie le jour même de la formation d'un placard d'œdème infiltré, livide, très douloureux, qui s'étend de l'abdomen jusque dans le dos et les aisselles. Au niveau des piqûres de sérum, taches ecchymotiques qui deviennent deux escarres noires, d'abord de la taille d'une pièce de 5 francs, qui grandirent et aboutirent à une énorme perte de substance qui, lors de la chute de l'escarre, huit jours après, s'étend à tout l'abdomen, au flanc gauche, jusque près de l'aisselle du même côté et à la région précordiale. L'enfant dure encore une semaine et meurt dans le marasme.

OBSERVATION IV

Fillette de deux ans et demi, reçoit le 5 et le 8 février 1912 deux injections de sérum pour une angine qui n'est que le début d'une scarlatine. Cette scarlatine guérit, malgré une otite et une

varicelle intercurrentes. Le 2 avril de la même année, elle est prise de symptômes de croup nécessitant un tubage, reçoit deux nouvelles injections de sérum. Les injections sériques de février n'avaient pas amené de symptômes anormaux, même pas d'urticaire: les deux premières piqûres d'avril donnent lieu à une urticaire précoce. Le croup évoluant d'une façon grave et l'enfant ne pouvant être détubé, on fait le 9 avril une nouvelle injection de 40 centimètres cubes de sérum.

Cette piqûre provoque, dans les heures qui suivent, l'apparition d'une nécrose hémorragique qui, le lendemain, a la taille d'une pièce de 5 francs, et s'entoure d'une large zone infiltrée. Cette escarre grandit les jours suivants, atteint tout l'abdomen, le sommet de la cuisse droite, le flanc droit, et cette gangrène évoluera comme une gangrène septique extensive. L'enfant meurt le 26 avril, après la chute de l'escarre, avec des phénomènes toxi-infectieux.

A l'autopsie, on constate que la gangrène est limitée aux téguments et n'atteint pas les muscles. Bronchopneumonie concomitante. Pas de tuberculose.

Il importe de remarquer que sur ces 4 cas, il y en a deux pour lesquels ce n'est pas le phénomène d'Arthur qui a causé la mort. L'un (obs. II) était atteint de croup avec bronchopneumonie manifeste, et il est mort avant la chute de l'escarre. Celui de l'observation IV était profondément infecté, ayant eu un mois auparavant la scarlatine avec une otite double et la varicelle. Au niveau de la partie sphacélée on trouva du streptocoque virulent. Celui-ci succomba aussi avant la chute de l'escarre.

Chez les deux autres, la mort survint au cours d'une extension énorme de la gangrène, qui envahissait la plus grande partie de la paroi abdominale. Les accidents locaux ne furent sans doute pas étrangers à l'issue fatale.

Il semble que cette évolution locale grave s'observe surtout chez des sujets présentant une affection concomitante sérieuse ou ayant eu récemment une fièvre éruptive. Chez trois de ces enfants, la rougeole datait d'un mois au plus et le quatrième relevait de scarlatine et de varicelle.

De plus, de ces quatre malades, trois avaient présenté lors d'une ou de plusieurs injections antérieures à celle qui détermina la gangrène, une urticaire généralisée d'emblée, montrant déjà une certaine intolérance de l'organisme vis-à-vis du sérum.

Mais ces cas graves sont extrêmement rares. MM. Bouilloche et Bénard ont rapporté un cas de sphacèle local avec mort au dixième jour. Martin et Darié ont observé un cas sur 5.000 malades injectés et avec guérison. Netter a observé un cas de sphacèle local, suivi de guérison, sur 15.000 injections préventives.

Le bilan de ces accidents locaux mortels se compose donc de 3 cas, 5 si l'on y joint les 2 premiers cas de M. Hallé, ce qui est exagéré.

Il reste maintenant les accidents généraux précoces graves, c'est-à-dire l'accident anaphylactique général, précoce, le « choc anaphylactique ». Ces accidents sont extrêmement rares, puisque depuis

Le début de la sérothérapie on n'en a observé à l'hôpital des Enfants-Malades que deux cas. L'un n'a eu pour témoin que le personnel hospitalier, l'autre est celui dont l'observation a été publiée par M. Hallé à la Société de Pédiatrie de Paris. Si l'on songe qu'il est fait une moyenne de 4.000 à 5.000 injections sériques tous les ans, dans le seul pavillon de cet hôpital, on pourra juger de la rareté du choc anaphylactique dans la diphtérie. Ces deux cas furent suivis de guérison.

OBSERVATION DU MALADE DE M. HALLÉ

André L..., entré le 8 septembre 1912, est un enfant de deux ans et demi, de belle apparence, que la famille amène à l'hôpital avec le diagnostic de dyphthérie porté le jour même par un médecin de la ville. Depuis deux jours, les parents remarquaient un coryza, mais l'altération de la santé ne paraît dater que de la veille.

Le diagnostic d'angine diphtérique grave s'impose immédiatement. Des fausses membranes épaisses tapissent les deux amygdales, la luette, une partie du voile du palais, tout le pharynx explorable à l'œil et les piliers postérieurs: fausses membranes grisâtres, comme œdémateuses. Il existe de grosses adénopathies sous-maxillaires, surtout à droite. La voix et la toux sont normales. A peine un peu de fièvre, 38°2, état général relativement encore très bon. On fait 40 centimètres cubes de sérum antidiphtérique de l'Institut Pasteur de Paris.

L'injection n'est suivie d'aucun phénomène spécial, ni général,

ni local. Le pronostic reste très réservé, à cause de l'intensité de l'angine, de l'étendue des membranes, le jeune âge de l'enfant et l'époque relativement tardive de la première injection (troisième jour).

Le lendemain, la température est normale et elle restera ainsi jusqu'au neuvième jour de la maladie. On fait de nouveau 40 centimètres cubes de sérum, qu'on répète à la même dose le jour suivant. La troisième dose est suivie presque immédiatement d'une urticaire intense sur le ventre, éruption qui se généralise dans les heures suivantes, prend la face où elle affecte plutôt le caractère de placards scarlatiniformes. Bien que la température ne s'élève pas, l'enfant paraît très fatigué de cette piqûre, car jusque-là sa diphtérie paraît avoir assez peu retenti sur l'état général. L'enfant est douloureux de partout ; il souffre au moindre contact, particulièrement des articulations.

Ces phénomènes sérieux précoces se perpétuent les jours suivants et s'aggravent même beaucoup, à ce point que l'on reste une journée sans faire d'injection.

12 septembre.— Devant la persistance des fausses membranes qui commencent seulement à tomber, on fait une nouvelle injection sérique de 40 centimètres cubes ; la dernière qui sera faite à l'enfant avant l'injection qui déchainera plus tard le choc anaphylactique (en tout 160 centimètres cubes de sérum en quatre piqûres). Cette quatrième injection augmente les accidents éruptifs, l'agitation du malade, ses douleurs articulaires, sans élévation thermique cependant. C'est seulement deux jours après que l'on voit se produire une poussée fébrile à 40°5 avec transformation de l'éruption jusque-là surtout urticarienne. Elle prend alors nettement le type scarlatiniforme, s'étend à la presque totalité des téguments, prédominera à la face, surtout aux joues, puis au

ventre. Cette éruption évoluera par poussées successives, sans que rien puisse permettre d'en faire une véritable scarlatine. Elle évoluera sans desquamation cutanée ou linguale, sans nouvelle fluxion du côté de la gorge, qui, au contraire, se nettoie progressivement, au point que le 15 septembre, la gorge est complètement libre de membranes, malgré la persistance d'une fièvre élevée qui durera cinq jours, pour tomber définitivement le 18 septembre.

A cette époque apparaît une paralysie du voile, prélude d'accidents parétiques très graves et très variés qui dureront pendant toute la fin du mois de septembre et tout le mois d'octobre. Malgré la chute de la fièvre, l'éruption scarlatiniforme persiste ou mieux se ravive à certains jours, avec réapparition des phénomènes douloureux et des poussées érythémateuses intenses de la face, du ventre et des membres.

L'enfant, très touché par sa diphtérie et très dolent à cause de ses accidents sériques, est dans un état des plus graves ; toutefois il ne présente pas de vomissements. On arrive à l'alimenter au biberon à peu près suffisamment. Pendant ce temps, se collecte un abcès de la paroi abdominale qu'on évacue et qui se cicatrise bien. Le cœur et le poulx se maintiennent assez bons malgré l'intensité des phénomènes parétiques qui augmentent et tendent à se généraliser.

A cette époque, on agite plusieurs fois la question de faire de nouvelles injections de sérum antidiphtérique ; mais devant les accidents si marqués observés précédemment, on n'ose pas en faire. On se contente de continuer des injections sous-cutanées d'huile camphrée et de strychnine.

Les accidents paralytiques eurent une allure très variable de siège et d'intensité. Les quatre membres furent pris, mais les

membres inférieurs furent toujours plus atteints que les bras. Le trente-septième jour de la maladie se montra une paralysie oculaire, un pseudo-tabès diphtérique typique succéda pendant une quinzaine de jours à des accidents qui avaient l'allure d'une ataxie à forme cérébelleuse. Pendant toute cette longue période d'un mois et demi, le petit malade, très affaibli, très dolent, s'alimente difficilement à cause de sa paralysie du voile ; toutefois il n'est pas nécessaire de le gaver.

Par contre, la paralysie paraît frapper très peu le muscle cardiaque dont les battements restent à peu près normaux.

C'est le 30 octobre, cinquante-troisième jour de la maladie, que commence la série des accidents qui font le réel intérêt de cette observation.

Ce jour-là, 30 octobre, le jeune André L... qui était toujours resté dans le pavillon de la diphtérie, sans sortir de son box et que son état de paralysie en voie de guérison empêchait encore de quitter l'hôpital, fut pris d'un léger coryza muqueux et unilatéral qui dura les trois jours suivants, sans rien d'anormal dans la gorge, mais avec une légère élévation thermique autour de 38 degrés.

2 novembre. — L'enfant eut un vomissement et le soir 38°5. Le lendemain, on constate une angine, surtout amygdalienne, localisée à gauche, mais s'étendant jusqu'à la luette, qui est recouverte ainsi que l'amygdale d'une fausse membrane assez mince, mais nettement fibrineuse. L'idée d'une rechute ou récidive de diphtérie paraît s'imposer, et d'autant plus sûrement que l'enfant ayant bien mal supporté la sérothérapie lors de son angine, deux mois avant, on avait cru prudent de cesser toute injection sérique. Redoutant beaucoup pour cet enfant les accidents, on décida d'attendre le résultat de l'examen bactériolo-

gique, convenant que si le soir les tubes ont poussé et montré le bacille spécifique, on donnera par la bouche 40 centimètres cubes de sérum antidiphtérique. Cette dose fut avalée le soir même : devant un résultat bactériologique positif, l'extension de la fausse membrane à l'autre amygdale, et surtout les changements de la toux qui devient rauque, l'imminence d'un croup diphtérique devenait évidente et la situation critique. La nuit fut agitée, la température atteignit 40 degrés, mais le lendemain, bien que la température fut encore à 38°5, les signes de croup n'avaient pas augmenté beaucoup ; il existait seulement un très léger tirage. La toux était rauque, l'enfant abattu, l'angine ne s'étendait pas au delà des amygdales et seulement au côté gauche de la lueite. L'absorption des 40 centimètres cubes par la bouche avait été facile et n'avait été suivie d'aucune éruption cutanée.

M. Hallé décida de faire faire une injection de sérum en sa présence et tous les accidents qui se déroulèrent furent notés et enregistrés comme ceux d'une expérience.

Avant de faire l'injection, il n'y avait pas d'albuminurie, le pouls était régulier et bien frappé, l'état général assez bon malgré 38°5. Il fut convenu que la piqûre serait faite au lieu d'élection, et le liquide poussé très lentement.

L'aiguille est mise sous la peau du flanc à 11 h. 50.

Au bout d'une demi-minute environ, la surveillante commence à faire pénétrer le liquide, qu'elle pousse très lentement, si bien qu'au bout d'une minute, il n'y avait pas plus d'un centimètre de sérum sous la peau. A ce moment, l'enfant fait deux ou trois petits bruits laryngés, comme s'il était chatouillé dans la gorge, puis est pris d'une petite toux sèche. On cesse de pousser l'injection, mais en laissant l'aiguille encore quelques instants en place. Quelques secondes après, les lèvres de l'enfant pâlisent

pour se cyanoser presque immédiatement pendant que toute la tête et la face deviennent d'un rouge intense ; en même temps l'enfant fait le geste de se gratter des deux mains au niveau du cou, où l'on voit naître quatre à cinq éléments urticariens. A ce moment, la tête entière passe du rouge sombre au noirâtre, devient hideuse, se gonfle tout entière, les paupières, les joues, les lèvres devenant subitement le siège d'une bouffissure énorme, comme si toute la tête n'était qu'un élément urticarien géant. La rougeur gagne alors tous les téguments et un peu d'écume paraît aux lèvres ; l'enfant balance la tête latéralement, des larmes sortent de ses yeux, il pousse un faible gémissement pleurard, ferme les yeux et tombe dans une résolution musculaire complète, rappelant le coma épileptique mais avec certaines particularités. Le pouls a disparu complètement, puis après quelques mouvements respiratoires irréguliers, la respiration n'est plus perceptible. Les battements du cœur ne s'entendent plus. Les pupilles se dilatent démesurément, sont insensibles à la lumière ; la cornée ne réagit pas au toucher. L'abolition de tous les réflexes n'est pas cependant absolue. Pas de réflexe abdominal, ni crémasterien, mais réflexe plantaire conservé en flexion. Quant aux réflexes rotuliens, ils restent abolis du fait de la paralysie diphtérique. A ce moment l'enfant émet des urines et il se produit une garde-robe abondante de selles diarrhéiques.

11 h. 55, les mouvements respiratoires réapparaissent plus nettement, ils ont le caractère de la respiration de Cheyne-Stokes. La face devient moins noirâtre, les lèvres repassent au rouge, tandis que sur la face antérieure des deux cuisses se montrent deux placards à peu près symétriques occupant la moitié de sa surface avec contours arrondis et d'une coloration purpurique. Du reste, ces plaques ne disparaissent pas par la

pression et ont les caractères objectifs des purpura. En même temps, on voit naître sur les tempes, des deux côtés, de petites taches purpuriques, petites pétéchies au nombre de 10 à 15 environ qui disparaîtront dans les heures suivantes.

On pratique alors une piqûre d'huile camphrée et on ouvre sous les narines de l'enfant un ballon d'oxygène.

Midi, la respiration devient plus régulière; léger stertor, écume aux lèvres, immobilité absolue, les pupilles restent toujours dilatées. Le pouls n'est pas senti, mais la face est moins rouge, par places seulement encore cyanosée; la température est de 39°4.

Cet état dure encore environ trente minutes avec l'apparence d'un coma post-épileptique. La face changera plusieurs fois de couleur, mais le pouls deviendra perceptible vers midi 15.

La cyanose des téguments diminue progressivement. Les grandes plaques pseudo-purpuriques des cuisses s'évanouissent tout d'un coup. L'enfant esquisse quelques mouvements de défense et la respiration devient assez régulière.

Midi 25. — La rougeur générale du corps a disparu complètement; par contre, on voit apparaître disséminées sur le ventre et les cuisses, une vingtaine de taches rosées lenticulaires, absolument identiques à celles de la fièvre typhoïde. Ces taches dureront pendant une heure environ.

Midi 30. — Le pouls est perceptible, très rapide, à peu après incomptable; l'enfant ouvre les yeux, réagit aux pincements.

L'auscultation du poumon pratiquée alors ne révèle rien d'anormal. Un vomissement muqueux.

A partir de ce moment, les accidents vont aller progressivement en s'atténuant.

1 h. 30. — On note : pouls à 172, régulier, petit.

Enfant somnolent, un peu abattu. Les taches rosées ont pâli. La place de l'injection est livide, entourée d'un liseré rouge vif. Le purpura bitemporal persiste. Forte miction dans le lit.

2 h. 30. — Injection de strychnine. On fait boire dans un peu d'eau, 8 gouttes d'adrénaline à 1 / 00.

4 heures. — Pouls 164, bien frappé. L'enfant a repris connaissance, il paraît très fatigué, mais s'intéresse à ce qui l'entoure. Plus de taches rosées. La plaque d'injection s'est colorée à nouveau, pas d'œdème, liseré rouge vif autour de la piqure.

Température : 40 degrés. — L'angine ne s'est pas modifiée ; mais la toux n'est pas plus rauque, et le tirage est à peu près nul. La nuit se passe sans grand incident et le matin du 5 novembre, on trouve l'enfant dans un état qui, sans enlever toute inquiétude, rassure beaucoup. D'une part, les très graves accidents de la veille ont disparu ; d'autre part, sa diphtérie elle-même paraît s'enrayer d'une façon remarquable ; les fausses membranes sont manifestement moindres ; il n'y a plus de signes nets de croup, à peine un peu de raucité de la voix. La température est à 39 degrés. L'enfant est pâle, le pouls à 140, la face montre des placards violacés, comme au mois de septembre, après les premières injections de sérum. Il existe quelques très gros éléments urticariens généralisés et un prurit intense. L'enfant paraît extrêmement dolent, malheureux, faible et abattu.

6 novembre. — L'état n'est pas changé, le pouls reste fréquent, la température élevée. L'urticaire persiste encore quelques jours. La gorge s'améliore chaque jour et le 9 elle est nettoyée. A ce moment apparaît dans l'urine une notable quantité d'albumine qui persistera jusqu'au 15 novembre. La fièvre paraît tomber les jours suivants, mais l'enfant vomit toute sa nourriture et paraît extrêmement faible.

Alors commence une période nouvelle de l'histoire clinique du petit malade pendant laquelle il donna les plus vives inquiétudes ; sa gorge est guérie, sa paralysie aussi, mais la fièvre se relève à plus de 40 degrés. Le pouls devient très rapide, les urines très albumineuses ; il se produit des œdèmes aux pieds et aux mains. L'enfant a une intolérance gastrique absolue. Il ne garde absolument aucune nourriture. Les traits bouffis sont très altérés, il n'a aucun entrain, ni aucune force, ses yeux sont enfoncés dans l'orbite, le teint est pâle. Malgré la présence d'un foyer de râles crépitants au sommet droit et le lendemain une diminution du murmure vésiculaire dans tout le poumon du même côté (14 novembre), on hésite à rattacher ces accidents nouveaux à un foyer pulmonaire, ou à une poussée de néphrite aiguë. Le rôle des récents accidents sériques ou de la récente récidue de diphtérie sont difficiles à préciser dans la genèse de cet état ; la situation est très alarmante. Cependant, après quatre jours, où l'on voit ces désordres augmenter, on est surpris le 14 novembre de constater que la température revient tout à coup à la normale. Le poumon droit se dégage, l'albumine diminue. On donne à l'enfant de la poudre de lait délayée, on fait de grands enveloppements chauds du ventre. L'enfant, à partir de ce moment, garde sa nourriture et semble se remonter, si bien que, dès le 20 novembre, la guérison paraît certaine. L'état général se relève rapidement au point que le 26 novembre les parents peuvent reprendre leur enfant. Depuis cette époque, la guérison s'est maintenue, toute trace de paralysie a disparu et l'enfant est actuellement bien portant.

Dans ce cas, dont nous venons de rapporter l'observation, il s'agit bien d'accidents d'anaphylaxie.

car après la première injection, l'enfant ne présente aucun phénomène sérique immédiat. Mais, après la seconde, les accidents sériques sont intenses et très précoces et ils sont encore plus marqués après la troisième et la quatrième injection : urticaire, fièvre, arthralgies, myalgies. Pendant les deux mois que dure la paralysie, on s'abstient d'injecter du sérum et lors du retour de la diphtérie, ce fut une dose très faible, 1 centimètre cube au plus qui déclencha les accidents. Nous avons vu que, malgré la violence des accidents, l'enfant guérit. Cette observation est la seule qui ait été signalée pour la France. On voit donc quelle est la rareté du choc anaphylactique dans la diphtérie.

Un cas mortel a été publié par le Dr Dreyfuss, médecin à Kaiserslautern, en voici l'observation :

Garçon robuste de sept ans atteint de diphtérie moyenne et auquel on fait le 24 février 1907, une injection de sérum antidiphtérique.

Six semaines auparavant, l'enfant avait eu la rougeole et immédiatement avant la diphtérie, la varicelle. Il était fort, il avait bonne mine et semblait bien portant. A peu près une année auparavant, sa mère avait eu la diphtérie et l'on avait fait à l'enfant une injection de sérum curatif de Hoechst à titre prophylactique. La nouvelle injection a été faite au haut du bras. Une minute et demie à deux minutes après l'injection, l'enfant se plaint de chatouillements aux jambes et sur le corps, ce chatouillement augmente rapidement et l'enfant s'en plaint ; après ce moment, il se produit une suite rapide des phénomènes sui-

vants : vomissements, crampes aux bras et aux jambes avec secousses, absence de pouls radial, pupilles élargies et sans réaction, perte de connaissance. Depuis l'apparition des symptômes morbides jusqu'à ce moment il s'est écoulé à peu près deux minutes. Il se passe encore vingt minutes pendant lesquelles la respiration est lente, stertoreuse souvent interrompue malgré la respiration artificielle. Le pouls carotidien est toujours sensible. La mort survint. Il ne fut pas fait d'autopsie.

Le sérum injecté ne présentait rien de particulier et la mort survenant au milieu d'un véritable tableau d'intoxication, il semble bien qu'il s'agisse d'un décès par choc anaphylactique, le sujet ayant été sensibilisé par l'injection faite un an auparavant.

Le Dr Assam, de Murnau, publie un cas d'anaphylaxie chez une femme de trente-huit ans, avec symptômes alarmants, mais qui se termina heureusement.

OBSERVATION DUE A L'OBLIGEANCE DE M. LE Dr MÉRY

Femme de trente-huit ans, présente le 13 décembre 1910 sur l'amygdale gauche, une petite plaque diphtérique. Déjà en août 1899 et en mai 1900, la malade avait eu la diphtérie et à chaque fois elle avait été injectée avec du sérum antidiphtérique. Succès évident sans phénomènes accessoires.

Le 13 décembre 1910, à 6 h. 3/4 du matin on fait une injection sous-cutanée de sérum n° 2. En prévision des phénomènes d'anaphylaxie, le médecin qui est le mari de la malade, donne 0 gr. 50 de chlorure de calcium. Un quart d'heure après l'injection, donc à 7 heures, la malade présente une gêne respiratoire intense,

avec sensation d'étouffement, éternûments, larmoiment. Puis on observe du gonflement des paupières, des lèvres et du visage. Déformation de la bouche, sensation de crampe du côté droit de la figure. Déglutition impossible. Le chlorure de calcium ne peut être ingéré. Angoisse de mort.

A 7 h. 3/4 : prurit sur tout le corps, surtout sur la poitrine et au niveau de l'injection.

Visage boursofflé, comme en cas d'érysipèle grave. Poitrine d'un rouge intense. Au niveau de l'injection, plaque très rouge de la grandeur d'une paume de main. Frisson.

La gêne respiratoire se calme. La température est de 38°8. Pouls parallèle.

Dans les heures qui suivent, la rougeur s'étend à tout le corps, prurit intense, la poitrine est de couleur rouge brun. La déglutition devient possible.

A 10 heures : visage gonflé mais d'une pâleur cadavérique.

A 11 heures : le visage et le tronc redeviennent normaux.

Mais le lieu de l'injection est le siège d'une vésicule de la grandeur d'une paume de main. Vésicule claire entourée d'une zone hyperhémique. Le revêtement de l'amygdale gauche s'est étendu et empiète sur le voile du palais.

14 décembre. — Au point de l'injection, zone très rouge, semblable à une plaque d'érysipèle. Amygdale, état semblable à celui de la veille. Température : 38°4.

15 décembre. — La rougeur érysipélateuse a disparu. Grande faiblesse. On traite la diphtérie par la « pyozanase ».

21 décembre. — La convalescence commence.

Il n'y a jamais eu d'albumine dans les urines.

Depuis vingt-deux ans, *la malade souffre de rhume des foins, elle a de l'asthme par intervalles.*

En résumé, il s'agit donc d'un cas de réaction immédiate après réinjection de sérum antidiphthérique.

La première réinjection faite un an après l'injection primitive était restée sans réaction.

La réaction immédiate se présente seulement dix ans et demi après.

Une particularité intéressante est à relever dans les antécédents de cette malade. Il s'agit d'une femme sujette à l'asthme et au rhume des foins, or on sait l'intolérance des malades atteints d'affections des voies respiratoires vis-à-vis des sérums.

Un cas d'anaphylaxie sérique a encore été signalé par Von Pirquett.

Un enfant reçoit une injection de sérum antidiphthérique de 16 centimètres cubes. Vingt sept jours avant il avait reçu une première injection.

Au bout de dix minutes, urticaire qui se généralise rapidement à tout le corps. Quinze à vingt minutes après l'injection, l'enfant se refroidit, ses yeux se convulsent, ses extrémités se cyanosent, son pouls est incomptable. Mais ces phénomènes sont passagers et l'enfant a guéri.

L'injection avait été faite intraveineuse.

En résumé, un seul cas de mort provoquée par le choc anaphylactique par réinjection de sérum antidiphthérique est connu. Si cet accident est possible, il n'en est pas moins vrai qu'il est d'une rareté extrême.

CHAPITRE III

PATHOGÉNIE DES ACCIDENTS SÉRIQUES

Les accidents sérothérapiques avaient déjà été observés à la suite des essais de transfusion de sang étranger. Dallera en 1874, Neudorfer et Landois en 1875 signalent l'apparition d'exanthèmes lors des transfusions sanguines. Roux, au Congrès de Budapest, en publiant ses premiers résultats sérothérapiques, exquise déjà une classification des accidents sériques.

Tout d'abord la plupart des auteurs croient que ces accidents sont dus aux antitoxines contenues dans le sérum. Mais Sevestre et Poix, d'une part, et Berlin d'autre part, après avoir injecté à des malades du sérum de cheval frais, aseptique et non immunisé, observent des accidents identiques à ceux que l'on rencontre après les injections de sérum antidiphtérique. C'est alors que M. Sevestre émet l'idée que les accidents sériques ne résultent pas de l'action de l'antitoxine mais du sérum lui-même.

Après que M. Richet, en 1903, eut émis l'idée si

féconde de l'anaphylaxie, on distingua parmi les accidents deux variétés : les accidents consécutifs à une première injection et les accidents consécutifs à une réinjection de sérum. Bientôt on sépara des accidents de première injection, tels que l'urticaire, l'adénopathie, les arthralgies relevant nettement de l'injection de sérum, les accidents tardifs, érythème scarlatiniforme et mortilliforme provoqués par une infection secondaire. Déjà en 1896, MM. Sevestre et Méry présentent à la Société médicale une série d'observations dans lesquelles les accidents sont manifestement dus à une infection secondaire. Germain Sée en 1858, bien avant l'emploi du sérum antidiphthérique avait fait une communication dans laquelle il insistait sur la fréquence de l'érythème scarlatiniforme au cours de la diphthérie.

Mais par quel mécanisme, ces accidents surviennent-ils après l'injection de sérum ? Pour les expliquer, on ne peut pas invoquer l'anaphylaxie. Des expériences ont nettement établi que le sérum d'un animal quelconque, ne possédant aucune propriété antitoxique spéciale, présente une certaine nocivité pour les autres animaux et pour l'homme. Roger a montré que les sérums de différents animaux sont toxiques pour le lapin : 8 centimètres cubes de sérum de bœuf constituent une dose mortelle pour un kilo de lapin ; 80 centimètres cubes de sérum de cheval sont également toxiques pour le même poids de lapin. Il est prouvé que le sérum est toxique par lui-même et qu'il est susceptible de produire des accidents par

les hétéro-albumines qu'il introduit dans l'organisme.

Certains auteurs se sont demandé si les accidents de la sérothérapie ne relèvent pas, dans une certaine mesure, de l'action bactéricide qu'exerce le sérum thérapeutique sur les microbes contre lesquels il est injecté. Briot et Dopter ont établi que les sérums thérapeutiques ont la propriété de détruire des microbes et de mettre par conséquent en liberté dans l'organisme les toxines contenues dans les corps microbiens. Ces endotoxines provoqueraient l'éclosion des accidents sériques.

Une théorie intéressante a été soutenue, dès 1905, par M. Marfan. Il observa que l'injection à un animal d'un sérum provenant d'un animal d'une autre espèce fait parfois apparaître, dans le sang de l'animal injecté, des anticorps qui ont la propriété de précipiter le sérum injecté. M. Marfan fut mis sur la voie de cette découverte par les expériences de M. Hamburger et Moro. Ces auteurs examinèrent le sang des scarlatineux traités par le sérum antistreptococcique de Moser, qui est également du sérum de cheval, et ils constatèrent que, chez l'homme, la formation d'un précipité est inconstante et qu'elle se montre seulement quand il se produit des accidents du sérum. MM. Hamburger et Moro concluent de ces faits que les accidents du sérum sont dus à la formation des anticorps. Dans le sang de l'injecté circule du sérum de cheval, les précipitines qui s'y forment s'unissent au sérum hétérogène pour le neutraliser. Le précipité ainsi formé détermine des thromboses

capillaires qui troublent la circulation cutanée et produisent les éruptions.

MM. Marfan et Le Play vérifièrent les faits signalés chez les enfants traités au sérum de Roux et ils constatèrent que la séro-précipitation ne s'observe pas en l'absence d'accidents sériques, qu'elle fait défaut dans l'érythème scarlatiniforme et mortilliforme généralisés et fébriles. Ces auteurs en concluent que ces érythèmes sont dus à une infection généralisée et non au sérum lui-même, M. Marfan estime même que l'érythème scarlatiniforme métadiphthérique n'est qu'une scarlatine modifiée par la diphthérie et par le traitement. C'est une « scarlatinoïde métadiphthérique ».

Lorsque l'injection de sérum antidiphthérique est suivie d'accidents qui sont certainement d'origine sérique, c'est-à-dire d'urticaire, d'érythème localisés fugaces, de phénomènes douloureux, arthralgies et myalgies, deux cas peuvent se distinguer. Dans le cas d'accidents légers, fugaces, apyrétiques, il n'y a pas de séro précipitation. Dans le cas d'accidents intenses, généralisés, fébriles, il y a une séro-précipitation. Celle-ci n'est appréciable qu'au moment où se montrent les accidents, le premier, le deuxième ou le troisième jour après leur début. Elle persiste plusieurs jours. M. Marfan admet que dans les cas d'accidents légers, la réaction n'est pas appréciable à nos sens parce qu'elle est trop faible. Pour M. Marfan, les accidents sériques sont donc liés à la formation dans le sang de l'injecté de substances

capables de donner un précipité avec le sérum hétérogène en circulation. Il se passerait alors dans les vaisseaux capillaires, un phénomène identique à celui que l'on constate *in vitro*. Le sérum hétérogène serait précipité par les anticorps et il se formerait dans les vaisseaux capillaires sous cutanés de petites thromboses qui troubleraient la circulation et détermineraient l'éruption.

Pour MM. Widal et Rostaine, cette théorie n'est pas suffisante, car, à l'occasion de recherches sur la sérothérapie de l'hémoglobinurie paroxystique, M. Widal fut amené à injecter sous la peau de divers malades, du sérum de lapins inoculés avec du sérum humain et à inoculer dans les veines d'autres sujets, du sérum de cheval préparé de la même façon.

Le sérum inoculé était extrêmement précipitant pour le sérum humain. D'après l'hypothèse de Hamburger et Moro, l'injection d'un tel sérum aurait dû aboutir fatalement à l'apparition d'éruptions et d'accidents sérothérapiques graves. Or, sur 9 malades, 7 ne présentèrent pas trace d'éruption après inoculation d'un sérum qui, *in vitro*, déterminait la formation massive de précipitine par mélange avec leur propre sérum. Pour M. Widal, rien ne prouve que la précipitation existe dans le plasma circulant. Peut-être cette précipitation n'est-elle que la conséquence d'un phénomène extra-vasculaire.

M. Marfan estime que le rôle des précipitines en cas de réinjection est encore considérable. Non seulement il existe dans le sérum thérapeutique des pré-

cipitines contre les toxines microbiennes que renferme l'organisme du malade, mais il y en a également dans le sang du sujet, contre le sérum thérapeutique lui-même. A la suite d'une première injection de sérum de cheval, il s'est produit chez le malade des anticorps qui précipitent le sérum de cheval. Si on injecte du sérum à ce sujet qui vient d'avoir des accidents sériques et dans lequel il existe encore des précipitines, il se produit *presque immédiatement* un œdème plus moins marqué tout autour de l'injection. Cet œdème est dû à une coagulation dans le tissu cellulaire sous-cutané du sérum de cheval injecté. Cet œdème local ne coexiste presque jamais avec un exanthème généralisé, comme si la coagulation du sérum, au lieu même de l'injection, l'avait neutralisé *in situ* et avait protégé l'organisme contre sa diffusion.

Si, au contraire, on fait une injection à un sujet six mois ou un an après la première injection, alors que la précipitine a disparu de son sang, on a souvent des accidents, mais moins immédiats. Pour M. Marfan, la réaction est due au souvenir que les cellules ont gardé de la première injection et de la faculté qu'elles ont conservé de produire rapidement des anticorps.

Mais la précipitine n'est pas le seul anticorps. Nicolle décrit la sérolysine. Sous l'influence des précipitines, les albumines du sérum réinjecté sont fixées, coagulées, puis elles sont détruites sous l'influence des lysines et c'est cette dissolution, plus ou moins brutale qui produit l'intoxication de l'organisme.

Pour M. Charles Richet les anticorps agissent sur le sérum hétérogène pour donner naissance à une substance toxique nouvelle. Il appelle l'anticorps la toxogénine et la substance créée l'apotoxine. Après injection de sérum l'anticorps n'apparaît pas immédiatement dans le sang. Il y a un moment où il n'y a plus de sérum et où il n'y a pas encore d'anticorps. Toutes ces mutations se passent dans les quinze jours d'incubation. Donc tant qu'il y a encore du sérum dans l'organisme et un peu de temps après que ce sérum a disparu il n'y a ni toxogénine, ni anaphylaxie. Dans le sang le sérum disparaît peu à peu et quand il a disparu il est remplacé par une autre substance inoffensive en soi et qui devient offensive quand on la met en contact avec le sérum primitif; une toxogénine qui engendre par réaction avec le sérum injecté une toxine différente plus active, une apotoxine. Mais cette toxine n'existe pas dans le sang puisque les animaux anaphylactisés ne sont pas malades. Donc c'est un poison nouveau qui résulte de l'action du sérum sur une substance existant déjà dans le sang des sujets anaphylactisés. Bisredka appelle l'anticorps : la sensibilisogène. C'est cet anticorps qui se rencontrant brusquement avec l'antisensibilisine contenue dans le sérum injecté fait déclancher le choc anaphylactique.

Abderhalder interprète les faits d'une façon spéciale. Il pense qu'une première injection de sérum fait apparaître dans le sang une substance nouvelle qu'il appelle le Schutz ferment. Ce dernier digérerait

les substances albuminoïdes introduites avec le serum dans les injections suivantes et il en résulterait la formation d'une substance toxique dérivée de la peptone ; les accidents anaphylactiques présentant les mêmes symptômes que ceux que l'on observe dans l'intoxication par les peptones.

De nombreuses théories ont été soutenues, mais c'est à M. Charles Richet que revient l'honneur d'avoir eu le premier la notion de l'anaphylaxie. C'est après lui qu'Arthus publia son mémoire dans lequel il montra que le serum de cheval était toxique pour le lapin quand on faisait des injections renouvelées et qu'il produisait ou bien la mort rapide ou bien des accidents locaux au lieu de l'injection : abcès avec gangrène de la peau ou simplement ulcération. Von Pirquett étendit les constatations à l'homme.

Peut-on parler d'anaphylaxie pour expliquer la pathogénie de tous les accidents de réinjection. Nous ne pensons pas qu'il faille parler de sensibilisation de l'organisme, en face des accidents de réinjection révélant les caractères de la maladie du serum, mais ce sont les accidents généraux précoces avec phénomène de shock et les réactions locales connues sous le nom de phénomène d'Arthus qui forment le véritable domaine de l'anaphylaxie.

CHAPITRE IV

BILAN DES ACCIDENTS SÉRIQUES MORTELS

CONTRE-INDICATIONS A L'EMPLOI DU SÉRUM

En résumé, quel est le bilan des accidents mortels produits par le serum antidiphthérique employé dans son but spécifique ?

Deux cas à la suite d'une première injection, mais chez des sujets qui n'étaient pas dans un état de santé normal et pour ces deux cas, l'attribution de la mort au serum lui-même est une incertitude douteuse.

A la suite de réinjections, on a signalé 1 cas de grand choc anaphylactique avec symptômes alarmants, mais un seul de ces cas fut mortel, c'est celui qu'a publié le Dr Dreyfus, de Kasselstein.

Le phénomène d'Arthur avec exanthème, c'est la gangrène a provoqué 3 décès, 5, et l'un y joignit les 2 cas où, en plus d'une plaque de gangrène, les petits malades présentaient du croup avec broncho-pneumonie et furent emportés par cette affection avant que la gangrène n'ait fait des progrès.

En tout, on compte 8 décès depuis le début de l'application de la sérothérapie.

Quel a été, en comparaison, le nombre de malades traités et guéris par le sérum ? A Paris, depuis 1895 à 1912 compris, 62.617 malades ont été traités par le sérum et 56.615 ont guéri. Cette statistique ne porte que sur la ville de Paris, tandis que la statistique des cas mortels porte sur tous les pays où le sérum est appliqué et cette statistique comporte 8 cas !

L'Institut Pasteur de Paris délivre en moyenne 300.000 flacons de 10 centimètres cubes de sérum antidiphtérique par an. Depuis vingt ans, que la sérothérapie est appliquée, il a donc délivré environ 6.000.000 de flacons.

D'autre part, à l'hôpital des Enfants-Malades, il passe par an environ 1.000 enfants dans le pavillon de la diphtérie et ils reçoivent chacun deux à quatre injections de sérum. On voit donc combien faible est la proportion des accidents par rapport au nombre des cas traités. Elle n'existe pour ainsi dire pas. Combien plus grave, serait une réserve vis-à-vis du sérum, due à une crainte chimérique de ses accidents. La mortalité de la diphtérie avant l'emploi du sérum était de 50 o/o, le traitement sérothérapique l'a fait tomber à 13 o/o et pour 8 cas de mort qui se sont produits en vingt ans, on se méfie du sérum et certains peuvent hésiter à l'appliquer et laisser la diphtérie évoluer par crainte d'un accident sérique grave qui ne se produit pour ainsi dire jamais.

Il faut réagir contre cette tendance néfaste et continuer à employer le sérum, sans crainte, largement à titre curatif et ne pas attendre les résultats de l'examen bactériologique, quand l'examen clinique montre une diphtérie avérée.

Au début de la sérothérapie, on disait de ne pas faire d'injections quand il y avait de l'albumine dans les urines du malade. Mais il est bien rare qu'un enfant diphtérique ne présente pas d'albumine dans ses urines et il s'agit en général d'une néphrite diphtérique pour laquelle le traitement par le sérum est indiqué. Il ne faudra donc pas hésiter à employer le sérum si l'enfant avant sa diphtérie ne présentait pas d'albumine dans ses urines.

Mais il peut arriver que l'enfant ait eu la scarlatine avant la diphtérie et qu'il ait gardé une néphrite scarlatineuse. Il faudra injecter, malgré cela, car la néphrite ne s'aggrave pas du fait de l'injection de sérum.

Cependant s'il s'agit d'un mal de Bright grave, l'hésitation sera parfois permise, car des cas d'aggravation d'un mal de Bright ancien, par le traitement antidiphtérique, ont été signalés. Mais l'hésitation ne sera permise que s'il s'agit d'un mal de Bright grave et d'une diphtérie bénigne ne menaçant pas la vie du malade. Le médecin pourra attendre pour n'injecter du sérum que si la diphtérie s'accroissait.

Le sérum semble aggraver la tuberculose pulmonaire quand celle-ci est avancée et est arrivée à la période ulcéreuse. On a observé qu'après une

injection de sérum antidiphtérique, les lésions pulmonaires s'aggravaient et se généralisaient parfois. Cette aggravation coïncidant avec une brusque élévation de la température et une atteinte plus grave de l'état général. Si la diphtérie se déclare chez un tuberculeux dont les lésions sont en voie de ramollissement, le médecin devra, pour agir, se guider sur l'état de son malade. Il devra parer au danger qui menace le plus la vie de son malade. Si la diphtérie est envahissante, il devra injecter du sérum sans attendre, mais si les lésions pulmonaires étant très étendues, la diphtérie est bénigne et semble évoluer spontanément vers la guérison, l'attente est permise à condition de surveiller le malade de près pour lui faire du sérum au moindre signe d'alarme. Les tuberculeux réagissent très vivement aux injections de sérum et l'on a émis l'hypothèse qu'ils étaient sensibilisés au sérum de cheval par leur alimentation à la viande de cheval crue. L'intestin des tuberculeux laisserait passer les albumines sans les modifier (Rist). Quoiqu'il en soit, tous les malades pulmonaires, tuberculeux ou asthmatiques, sont intolérants vis à vis des injections de sérum. Il faudra, si l'on est obligé de les injecter, les considérer comme des sujets anaphylactisés et prendre les mêmes précautions que pour ces derniers.

Il n'y a pas lieu de s'inquiéter de l'action du sérum sur les tuberculoses chirurgicales, car le sérum ne semble pas avoir d'effets nocifs sur elles.

Autrefois on hésitait à appliquer la sérothérapie aux

Femmes enceintes et l'on croyait que l'état de grossesse était une contre-indication à l'emploi du sérum. Mais les faits ont prouvé que depuis la sérothérapie, la diphtérie chez la femme enceinte est moins grave, qu'elle donne lieu à une mortalité moindre et que la grossesse n'est que rarement interrompue. Si donc une angine se déclare et qu'on a de sérieuses raisons de croire à sa nature diphtérique, il faut faire sans attendre une injection de sérum. La sérothérapie en effet, constitue ici un traitement doublement précieux, car en guérissant la diphtérie, elle écarte les chances d'interruption de la grossesse, condition qui aurait pu donner à la diphtérie une allure plus grave. Donc, la femme enceinte atteinte de diphtérie doit être considérée comme une adulte atteinte de diphtérie.

On ne doit pas craindre sa grossesse et surtout on ne doit pas croire que la grossesse est une contre-indication aux injections de sérum.

Les enfants nouveau-nés peuvent aussi prendre la diphtérie et les injections de sérum ne présentent, pour eux, aucun inconvénient. Le Dr Fournier a publié le cas d'un enfant de six semaines auquel il fit quatre injections de 5 centimètres cubes chacune. Ces 20 centimètres cubes réussirent à guérir une diphtérie très grave, car elle était généralisée, avec fausses membranes à la gorge et à l'an us. Ces fausses membranés disparurent le treizième jour.

Wolff Eisner a remarqué que les sujets prédisposés à faire de l'urticaire dans la vie ordinaire, faisaient à l'occasion des injections de sérum, des acci-

dents eutanés violents, presque immédiats, mais assez courts. Il n'y a pas lieu de tenir compte de cette particularité.

En résumé, toute diphtérie doit être traitée d'une façon aussi précoce et aussi énergique que possible par les injections de sérum et il n'y a qu'en cas de tuberculose cavitaire et de mal de Bright grave qu'une certaine réserve est permise, à la seule condition d'être prêt à intervenir aussitôt que la diphtérie prendrait une marche envahissante. Pratiquement il n'y a donc pas de contre-indication à l'emploi du sérum et il faut l'employer sans crainte, largement, à titre curatif. Quand l'examen clinique dit : diphérie, il ne faut pas attendre le résultat de l'examen bactériologique pour faire une première injection. Les réserves d'âge, de terrains n'existent pas quand il s'agit d'une diphtérie avérée.

CHAPITRE V

ANTI-ANAPHYLAXIE

Pour empêcher les sujets sensibilisés de présenter de l'anaphylaxie, certaines précautions sont efficaces. En ce qui concerne les reinjections au cours de la maladie, il faut se rappeler qu'un sujet n'est sensibilisé, au plus tôt, que dix jours après la dernière injection de sérum. Il faudra donc faire des injections d'une façon continue, sans remission, en ayant soin de ne pas laisser passer entre deux injections successives un trop grand nombre de jours.

Si l'on agit d'une angine grave que l'on devra traiter longtemps, il y aura intérêt à élever les doses de sérum pendant la période aiguë de l'angine. M. Méry conseille de continuer le traitement, mais avec des doses plus faibles, 10 à 20 centimètres cubes, quand la gorge est nettoyée, pour empêcher l'apparition des paralysies. Et si, malgré ce traitement préventif, les accidents paralytiques apparaissent, on pourra de nouveau injecter des doses de sérum plus élevées, sans crainte, puisque le malade est resté sous l'influence du sérum d'une façon continue. Avec ce

traitement des angines graves par les doses massives et prolongées de sérum, il ne s'est jamais produit d'accidents graves d'anaphylaxie.

Quand il s'agit de réinjections pratiquées plus ou moins longtemps après une première injection, il faudra prendre quelques précautions pour les sujets chez lesquels on peut craindre la sensibilisation, chez ceux qui, lors d'une injection, ont présenté une urticaire importante et d'apparition précoce. Cette précocité d'apparition de l'éruption devra être notée avec soin, c'est un signe de sensibilisation important, qui a une valeur réelle et que le médecin ne devra pas négliger.

On a proposé en pareil cas de donner un lavement de sérum antérieurement à l'injection, ou bien souvent la méthode de Besredka, d'injecter quelques gouttes de sérum, un quart ou un demi-centimètre cube dans le tissu cellulaire sous-cutané et d'attendre, avant de faire la véritable injection, pour se rendre compte de la façon dont le sujet réagit au sérum. Si le malade ne présente pas de troubles, on pourra une heure après, faire l'injection en ayant soin de faire pénétrer le sérum très lentement.

Wright, puis Netter ont constaté que l'ingestion de chlorure de calcium semble avoir une action efficace contre les accidents sériques. La fréquence des accidents sériques serait, par ce moyen, réduite de moitié et de plus, ces accidents seraient moins graves. Pour les enfants, M. Marfan conseille de ne pas donner moins de 2 à 3 grammes de chlorure de

calcium par année d'âge. On pourra aussi le remplacer par le lactate de calcium qui est moins irritant pour les voies digestives.

D'autres auteurs ont tenté d'entraver l'apparition des accidents sériques par l'administration d'atropine ; Belin a utilisé les oxygénants ; Friedberger et Hartoch, puis Delille et Launoy, le chlorure de sodium. Leurs expériences n'ont pas été suffisamment probantes pour qu'on puisse en préconiser l'application à la pratique.

Roux et Besredka ont montré que si l'on endort profondément à l'éther un animal sensibilisé, la seconde injection faite pendant l'anesthésie ne produit plus aucune réaction anaphylactique. L'animal à son réveil ne présente aucun trouble, mais il n'est plus sensibilisé. Ces auteurs ont obtenu des résultats identiques avec le chloral, le chloroforme, l'alcool. C'est une méthode expérimentale, mais elle n'a jamais été utilisée, jusqu'à présent, en médecine humaine.

CHAPITRE VI

PROPHYLAXIE DE LA DIPHTÉRIE

En ce qui concerne les injections préventives, il faut les faire toutes les fois que les circonstances l'exigent, soit qu'on ne puisse pas isoler complètement un diphthérique de son entourage, soit qu'un cas de diphthérie s'étant déclaré, on ne puisse pas continuer à surveiller les autres enfants après le départ du malade.

Mais on ne doit pas faire les injections préventives trop largement, car on met les sujets inutilement en état d'anaphylaxie et il ne faut injecter que les sujets vraiment menacés. Il faut se refuser énergiquement à faire des injections de sérum à des sujets atteints de maladies non diphthériques, telles que la pneumonie, la coqueluche, les hémorragies, les angines communes, comme on l'a fait trop souvent il y a quelque années. car, outre le danger réel que présente ce traitement dans certains cas, on met le sujet traité en état d'anaphylaxie et si, ultérieurement, les injections contre la diphthérie sont

nécessaires, les accidents sériques peuvent être impressionnants.

Si la diphtérie menace, on a le devoir d'employer le sérum à titre préventif et la crainte des accidents sériques ne peut arrêter personne.

Si un cas isolé de diphtérie se déclare dans une famille où la surveillance est facile, répétée, où l'on peut isoler le malade et prendre les mesures utiles pour que le personnel soignant n'approche pas les autres enfants, il est inutile d'injecter les frères et sœurs si ces derniers ne présentent pas d'angine et que le médecin peut les faire éloigner de la maison, tout en continuant à les surveiller d'une façon effective ou à les faire surveiller de près par un confrère. Si le moindre symptôme suspect apparaissait, il faudrait immédiatement employer le sérum.

Tout autres sont les circonstances, quand la diphtérie éclate chez un enfant appartenant à une famille pauvre. Dans ce cas la surveillance est difficile, l'isolement est impraticable et même si l'enfant malade a été amené à l'hôpital, il faut faire des injections de sérum à tous les frères et sœurs, car le médecin n'étant pas appelé assez souvent, les enfants menacés ne restent pas sous sa surveillance.

Les injections préventives sont formellement indiquées dans les services de rougeole des hôpitaux et les injections devront être faites avec de plus grandes doses que d'habitude, car les enfants atteints de rougeole sont réfractaires au sérum et il faudra doubler la dose. Mais il faut se rappeler qu'une certaine

prudence doit être observée chez les enfants qui présentent des tares du côté des voies respiratoires.

PROPHYLAXIE DANS LES ÉCOLES

Quand un cas de diphtérie se produit dans une école, la première pensée des directeurs de l'établissement est de licencier la classe du malade. C'est la mesure la plus néfaste qui puisse être prise car, de cette façon, la contagion est disséminée dans les familles et les enfants ne sont plus surveillés par le médecin d'une façon aussi directe qu'à l'école.

Il importe d'abord d'isoler les malades et d'injecter à titre prophylactique tous les enfants qui présentent des angines. On fera cette injection préventive sans attendre le résultat de l'examen bactériologique. Convient-il d'agir de même pour tous les enfants et de faire du sérum sans tarder à toute la classe? Nous ne le pensons pas et telle est aussi l'opinion de MM. Martin et Méry.

Si les accidents sériques ne constituent jamais une contre-indication à l'emploi du sérum quand l'injection est indiquée, il est cependant inutile de mettre des enfants en état d'anaphylaxie quand ce n'est pas utile.

Il faut injecter les angineux, mais pour les enfants chez lesquels l'examen de la gorge ne révèle rien d'anormal, on fera d'abord un ensemencement pour ne faire une injection de sérum qu'à ceux dont l'exa-

men bactériologique dit : diphtérie. De même, on fera l'examen bactériologique de l'entourage familial des enfants atteints.

Toutes ces mesures ne sont suffisantes que si les enfants non injectés restent constamment sous la surveillance du médecin, et si leur gorge est examinée quotidiennement afin que l'on puisse faire du sérum à la moindre trace de danger.

Si, par les examens bactériologiques, le médecin arrive à dépister des porteurs de bacilles, il conviendra de les faire isoler et d'instituer un traitement opportun pour que ces enfants ne constituent pas un danger constant de contagion pour leurs camarades. Un médecin d'école, dans la lutte antidiphtérique, peut jouer un rôle considérable en empêchant l'éclosion de nombreux cas de maladie.

CONCLUSIONS

1° La peur des accidents sériques ne peut, en aucun cas, faire hésiter à injecter du sérum à titre curatif. Il faut faire un traitement immédiat et intensif quand le diagnostic de diphtérie est cliniquement sûr. Il n'y a alors pratiquement pas de contre-indication à l'emploi du sérum ;

2° Pour éviter les accidents de réinjection au cours de la diphtérie, il faut faire les injections d'une façon continue, sans laisser entre deux injections consécutives un intervalle de plusieurs jours ;

3° Chez les sujets sensibilisés par une injection antérieure et chez lesquels une urticaire précoce s'est montrée après une injection, il convient de faire l'injection avec prudence, suivant la méthode de Besredka, ou bien de faire précéder l'injection d'un lavement de sérum et d'administrer du chlorure de calcium ;

4° Il faudra être prudent quand on injectera des sujets atteints de maladies des voies respiratoires (asthmatiques ou tuberculeux), et les traiter comme des sujets sensibilisés à l'action du sérum ;

5° Il ne faut pas hésiter à faire des injections à

titre préventif, quand l'isolement du malade ou la surveillance des personnes de l'entourage est impossible ;

6^e Dans les écoles, en cas d'épidémie de diphtérie, il importera d'injecter les enfants qui présentent une angine, mais pour les autres, il faudra d'abord procéder à l'examen bactériologique de leur gorge, pour n'injecter que ceux pour lesquels le laboratoire révèle la présence de bacilles diphtériques. De cette façon, on évitera de créer inutilement chez les enfants un état d'anaphylaxie.

Vu : le Président de la thèse

HUTINEL

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

- ADOLPH. — 100 Fälle von Diphtherie mit Behrings Heilserum behandelt (Deutsche med. Woch., 1896, n° 3).
- ALFUEDI. — Mort au quatrième jour d'une injection préventive de sérum antidiphthérique (Pester. med. Rev., 1895).
- ARLOING. — Action du sérum normal et antidiphthérique sur l'organisme (Lyon médical, vol. LXXIX, LXXX, 1895).
- Doses mortelles de sérum antidiphthérique (Lyon médical, 1897, t. XXXIV).
- ARTHUS. — Injection de sérum de cheval chez le lapin. Anaphylaxie sérique (Société de Biologie, 16 juin 1903).
- Sur la séro-anaphylaxie du lapin (Société de Biologie, 6 juillet 1906).
- ASCH. — Zur Casuistik der Heilserum exantheme (Berl. klin. Woch., 1894, n° 51).
- ASSAM (de Murnau). — Danger de mort par suite d'anaphylaxie (Münchener med. Woch., vol. I, 1912, p. 817).
- ASTROS (D'). — La Sérothérapie à Marseille (Société médicale des Hôpitaux; avril 1895).
- AVIRAGNET, HALLÉ, BLOCH, MICHEL et JACQUET. — Le Phénomène d'Arthus gangréneux dans la diphthérie (Société médicale des Hôpitaux, 24 janvier 1903 — Bulletin médical, 18 janvier 1913. — Archives méd. des Enfants, 1913, p. 541).
- AXENOW. — 683 Fälle von Serumkrankheit (Jahrbuch für Kinderheilkunde, 6 nov. 1913).
- BABONNEIX. — Diphthérie et sérothérapie (Société de Pédiatrie, 16 novembre 1909).

- BACON** et **WILLIAMS**. — Dyspnée et urticaire à la suite d'injection de toxine diphtérique (*Journal of the Americ. med. Ass.*, vol. LII, 1909).
- BAGINSKY**. — Zur Serum behandlung der Diphterie (*Berl. klin. Woch.*, 1894, n° 52).
- Die Serumtherapie bei Diphterie (Berlin, 1895. Hirschwald).
- BAGINSKY** et **KATZ**. — Die erste Serie der mit Antitoxin behandelten Diphteriefälle (*Arch. f. Kinderh.*, 18. Bd. p. 321).
- BARBIER**. — Accidents sérumthérapiques ou pseudo-rhumatisme diphtérique (*Société de Pédiatrie*, 15 mars 1904).
- BARTH**. — Die Nebenwirkungen des Diphterieheilserums (*D. med. Wochensch.*, 1896, n° 25, p. 396).
- BAYEUX**. — La Diphtérie depuis Arétée jusqu'en 1894 avec les résultats statistiques de la sérumthérapie sur 230.000 cas. Tubage du larynx. Paris, 1899.
- BÉCLÈRE**, **CHAMBON** et **MÉNARD**. Étude expérimentale des accidents post-sérothérapiques (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1896, p. 567-579).
- BEHRING**. — Untersuchungen über das Zustandekommen der Diphterie immunität bei Thieren (*Deutsche med. Wochens.*, 1890, n° 50).
- Leistungen und Ziele in der Serumtherapie (*Deutsche med. Wochens.*, 1895, n° 38).
- XXX^e Congrès de médecine interne. Wiesbaden, 15 avril 1913.
- BERG**. — The serum exanthemata observed in the antitoxin treatment of diphteria; their pathogenesis and possible prevention (*New-York Med. Record*, juin 1898).
- BERTIN**. — Traitement de la diphtérie par le sérum de cheval non immunisé (*Gaz. méd. Nantes*, 1895, n° 4).
- ARERIT DE BESCHE** (*Inst. Anat. Path. Univers Christiana*). — Gefahrdrohende Dyspnœ mit Kollaps nach Seruminjektion (*Berl. klin. Woch.*, 30 août 1909).
- BEZRJEDKA**. — Charkow med. Journ., 1908, n°s 9, 10. — Société de Biologie. — Annales de l'Institut Pasteur, 1908-1909-1910-1911.

- BIGGS.** — Some exp. upon production and use of Diphterie antitoxine (Med. Record, avril 1895).
- BLAIN.** — Urticaire après deuxième administration d'antitoxine diphtérique (Med. Record, vol. LXXIII, 1908, n° 23).
- BOKAY.** — Meine Erfolge mit Behrings Diphterie Heilserum (Deut. med. Woch., 1895, p. 233).
- BOLTON.** — The complications of the serum treatment of diphteria (Lancet, april 1899).
- BONNEFIN.** — Accidents consécutifs à la sérothérapie antidiphtérique dans diverses maladies (Journal de Médecine de Paris, 1900, 2^e série, t. XX, p. 279.281).
- BORDET.** — Sur le mode d'action des sérums préventifs (Annales de l'Institut Pasteur, 1896, p. 193).
- BRAUN.** — Die Bedeutung und Durchführbarkeit von Prophylaxie und Frühbehandlung der Diphterie (Deutsche med. Wochens., Jg. 39, 1913, n° 6, p. 255.259).
- BRUCH.** — Accidents très graves consécutifs à l'administration préventive de sérum antidiphtérique chez un malade ayant eu, sans inconvénients huit ans auparavant une injection de sérum (Archives Institut Pasteur de Tunis, t. II, 1908, p. 81).
- BRUCKNER.** — Behaviour of diphteria in schools (Proc. Roy. Soc. vol. VI, 1913, n° 4 — Epidemiol. Sect., p. 84).
- BUDJWID.** — Kann das antidiphterieserum schädlich sein? (Polnisch ref. Virchow's Jahrb., 1897, t. II, p. 656).
- BURNE.** — Mikroben und Toxinen (Moskau, 1912, p. 198-211).
- CARLES et ROCAZ.** — Réapparition des accidents laryngés chez les enfants atteints de croup, au moment de l'injection sérique (Gaz. hebdom. des sciences de Bordeaux, 1909, n° 24).
- CARRIÈRE.** — Des éruptions consécutives aux injections de sérum antidiphtérique (Revue interne de Médecine et de Chirurgie, 1902, n° 22, p. 381).
- CAUSSADE et JOLTRAIN.** — Société médicale des Hôpitaux, février 1913.
- CHANTEMESSE.** — Accidents sériques (Société médicale des Hôpitaux, Paris, 17 mai 1911).

- CHAPIN. — Quelques observations sur les effets des injections de sérum de cheval (Med. Record., novembre 1895).
- CHARY. — Mortalité par diphtérie en Europe avant et après l'application de la sérothérapie. Thèse de Paris, 20 juillet 1900.
- COMBE DE LAUSANNE. — Asthme. Injection de 10 centimètres cubes de sérum antidiphtérique. Mort en 5 minutes (Journal de médecine, 11 décembre 1898).
- DALLERA. — Considerazioni e casi clinici di trasfusione del sangue (Il Morgagni, 1874, VII).
- DAUT. — Zur Statistik der Serumexantheme (Jahrb. für Kinderhk. Bd 44, 1897, p. 289).
- DEGUY et LE GROS. — Les Agents pathogènes des septicémies métadiphtériques (Bulletin de la Société médicale des hôpitaux, 16 mai 1902).
- DETOT. — Étude sur les érythèmes infectieux, en particulier sur les érythèmes métadiphtériques et les érythèmes primitifs. Thèse de Paris, 1904-1905.
- DREYFUS. — Serumtod infolge von Anaphylaxie (Münch. med. Wochens., 1912, s. 198).
- DUBREILH. — Les Exanthèmes sérothérapiques (Congrès de médecine de Bordeaux, 1895, p. 808).
- ENGEL BEY. — Collapsus après injection de sérum antidiphtérique (Berl. klin. Woch., 1895, n° 37 à 41).
- ESCH. — Obligatorische Serumtherapie ? Eine Bemerkung zur Berliner Diphtheriedebatte (Fortschr. d. Med. 1908, n° 29).
- FERNANDEZ. — Non specific use of antidiphtherie serum (Med. Rec. N.-Y., 1909, LXXVI, p. 774).
- FRANCIANI. — La malattia da siero (La Sperimentale, sept.-oct. 1904).
- FREIFELD. — Anaphylaxie. Ekaterinoslaw, 1911.
- GALITZIS. — Eruptions au cours de la diphtérie traitée par le sérum. Thèse de Paris, 1899.
- GARNAULT. — Ozène. Accidents graves consécutifs à des injections de sérum. Guérison (Semaine Médicale, 1897).

- GERLACH. — Tod nach einer Antidiphtherieserum injektion (Therap. Monatshefte. April 1903, p. 198).
- GILLETTE (H.-F.). — Résultats fournis par l'antitoxine diphtérique et plus spécialement de son emploi dans les cas d'asthme (The therapeutic Gazette, 1909, p. 159).
- GOTTSTEIN (de Berlin). — Sur des cas de mort observés après application du sérum antidiphthérique (Therapeut. Monats. Mai 1896, p. 269).
- GOUGET. — Accidents anaphylactiques (Société Médicale des Hôpitaux, 31 janvier 1913).
- GOURALSKA. — Les éruptions sériques et le chlorure de calcium. Thèse de Paris, 1911.
- GRASSET. — A propos de l'action des sérums (Journal de médecine de Paris, 1904).
- GUIGLEY. — Collapsus après injection d'antitoxine diphtérique (Journal of the American Med. Ass., vol. 50, 1908, n° 10).
- GUINON et ROUFILAGE. — Un cas d'angine membraneuse traitée par le sérum de Behring; mort avec anurie et convulsions (Semaine médicale, 1895, p. 300).
- HAGENBACH. — Gastro-entérite hémorragique chez enfant diphtérique traité par le sérum antidiphthérique (Schweizer correspond. blatt., 1895, n° 1).
- HAMBURGER et MORO. — Über die biologischen nachweisbaren Veränderungen des menschlichen Blutes nach serum-injektion (Wiener klin. Woch., 1905, n° 15).
- HAMBURGER et POLLAK. — Sur le temps d'incubation de la maladie du sérum (Wiener klin. Wochenschr., 1910, n° 32).
- HARTUNG. — Die serumexantheme bei Diphtherie (Jahrbuch für Kinderheilkunde, 1896, Bd XLII, s. 72).
- HEALY. — Is the present low mortality in diphtheria due to use of the antitoxin serum (Medical Record, 1895. 23.4).
- HEUBNER. — Praktische Winke zur Behandlung der Diphtherie mit Heilserum (Deut. med. Wochensch., 1894, n° 39, p. 701).

- Klinische Studien über die Behandlung der Diphtherie mit dem Behringschem Heilserum. Leipzig, 1895.
- HOFFNER. — Todesfall nach Anwendung der Diphtherie heilserums (Wr. med. Presse, 1896, n° 25).
- HUTINEL. — Note sur quelques érythèmes infectieux (Archives générales de médecine. Octobre 1892).
- Angine diphtérique. Mort dix jours après deux injections de sérum de 10 centimètres cubes (Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie, 13 février 1896).
- JOHANNESSEN. — Cas de mort par entérite folliculaire chez enfant non diphtérique injecté avec du sérum de Behring (Deutsche med. Woch., 1895, n° 13).
- Über Injektionen mit antidiphtherischem serum und reinem Pferdeserum (Deutsche med. Woch., 1895, n° 51).
- KEITH. — The treatment of serum sickness occurring in diphtheria (The brit. med. Journal, 15 juillet 1911).
- KLEMPERER. — Accident d'anaphylaxie à la suite d'une injection de sérum antistreptococcique trois ans après injection de sérum antidiphthérique (Thérapie der Gegenwart, 1908, n° 9 et 10).
- KOLMER. — The diazo reaction in scarlet fever and serum sickness (Proc. of. pathol. Soc. of Philadelphia, vol. XIV, 1912, p. 128).
- KOSSOWITZ. — Die Erfolge des Diphtherieheilserums (Ther. Monatsh., 1898).
- KOSSOROTOFF. — Über die Veränderung des Blutes und einiger organe bei Kaninchen nach subcutaner Injection von Diphtherieheilserum (Ref. Jahrbuch f. Kindh., 1898).
- KRUCKMANN. — Ein Vergiftungsfall mit Behringschem Diphtherieheilserum (Therap. Monatsh., 1896, H. 6).
- LANDOIS. — Die transfusion des Blutes. Leipzig, 1875.
- LANDOUZY. — Incidents du traitement par le sérum (Gaz. des Hôpitaux, 20 décembre 1894).
- Les Sérothérapies. Paris, 1898.
- LANGERHANS. — Tod durch Heilserum (Berl. klin. Woch., 1896, n° 27).

- LECLERCQ et CULOT. — La Maladie du sérum (Gazette des Hôpitaux, 26 octobre 1912).
- LEFÈVRE — Des éruptions consécutives à l'injection du sérum antidiphtérique. Thèse de Lille, 1901.
- LEGENBRE. — Les Accidents post-sérothérapiques. Quelques contre-indications à l'emploi du sérum (Revue pratique d'Obst. et de Pédiatrie. Paris, 1896, p. 53, 82).
- LEHNDORF. — Maladie du sérum après injections répétées (Monatschr. f. Kinderh., février 1906, n° 2. Bd. 4).
- LEMAIRE. — Recherches cliniques et expérimentales sur les accidents sérotoxiques. Thèse de Paris, 1906.
- LENNOX BROWN. — Cas de mort par anurie chez enfants diphtériques après injection de sérum (Londres Clinical Society in British med. Journal, 22 décembre 1894).
- LENZMANN. — L'Hypersensibilité et ses dangers (Zeitsch. für aerztliche Fortbildung, 1911, p. 616).
- LOBLIGEOIS. — Essai clinique et diagnostique des éruptions scarlatiniformes et scarlatine vraie apparaissant au cours de la diphtérie. Thèse de Paris, 1902.
- MAC KEEN. — Mort subite consécutive à une injection prophylactique de sérum antidiphtérique. L'autopsie révèle un état lymphatique (Presse médicale, 9 sept. 1911, n° 72, p. 728. — Boston medical and surgical Journal, 6 avril 1911).
- MARCUSE. -- Beitrag zu den schädlichen Nebenwirkungen des Diphterieheilserums (D. Med. Woch., 1895, n° 35, p. 577).
- MARFAN et WEILL. — Statistique de la diphtérie, 1901-1902 (Société médicale des Hôpitaux, 12 juin 1903).
- MARFAN. — Absence d'anaphylaxie chez l'homme à la suite d'inj. répétées de sérum antidiphtérique (Société médicale des Hôpitaux, juillet 1904).
- La Scarlatinoïde métadiphtérique (Presse médicale, 29 avril 1905).
- MARFAN et LE PLAY. — Recherches sur la pathogénie des accidents sériques (Société médicale des Hôpitaux 1905,

- p. 274. — Revue mensuelle des mal. des enfants, 1905, p. 192 et 337).
- MARFAN. — Quelques documents sur les accidents de la sérothérapie (Revue mensuelle des malad. de l'enfance, août 1905).
- Leçons sur la diphtérie. Paris 1906 (Revue pratique des mal. de l'enfance, oct.-nov. 1907).
 - Statistique de la diphtérie à l'hôpital des Enfants-Malades (Société Médicale des Hôpitaux, 24 janvier 1908).
 - Leçons sur la diphtérie. Paris, 1913.
- MARFAN et LEMAIRE. — L'érythème marginé aberrant (Revue mensuelle des mal. de l'enfance. Janvier 1907).
- MARTIN (LOUIS). — Les principales causes de mortalité de la diphtérie depuis la sérothérapie (Bulletin médical, 5 avril 1908).
- Sur la morbidité et la mortalité par diphtérie (Société Médicale des Hôpitaux, 14 février 1913).
- MARTIN (LOUIS) et DARRÉ. — L'anaphylaxie en sérothérapie (Bulletin Médical, 1^{er} novembre 1912).
- MARTINET (A.). — Sérum antidiphtérique, collapsus, asthme (Presse Médicale, 9 mai 1909).
- MÉRY, WEILL-HALLÉ et PARTURIER. — Sérothérapie intensive dans le traitement des angines graves et des paralysies diphtériques (Société Médicale des Hôpitaux, mai 1909).
- MÉRY. — Paris Médical, 6 décembre 1913.
- MICHAELIS et OPPEINHEIMER. — Archives f. Anat. und Physiologie. (Supplément 1902).
- MOIZARD et PERREGOUX. — 231 cas de diphtérie traités par le sérum antidiphtérique (Société Médicale des Hôpitaux, décembre 1894).
- MOIZARD et BOUCHARD. — Cas de mort après injection de sérum antidiphtérique chez enfant non diphtérique. (Semaine médicale, 1895, p. 300).
- MORI (Ambrosio). — Anafilasie vaccinazione della cavia verso il siero antidifterico (Metodo di iniezione retro-oculare). Biochimica et Terapia esperimentale, 1909, f. 1, p. 23.

- MOUSSOUS. — De la réalité des accidents sérothérapiques. (Revue Mensuelle des maladies de l'enfance, octobre 1895).
- MUSSY. — Contribution à l'étude des érythèmes infectieux en particulier dans la diphtérie. Thèse de Paris, 1892.
- MYA. — Sugli inconvenienti della sieroterapia anti difterica. (Lo Sperimentale, 1895, n° 6).
- NETTER. — Efficacité du chlorure de calcium comme moyen préventif des éruptions après injection sous-cutanée de sérum. Effets moins satisfaisants dans les injections intra-rachidiennes. (Société de Biologie 17, VII, 1909).
- NETTER et LEBRÉ. — Société de Biologie, 1909, p. 186, 279, 976.
- NEUDOFER. — Beiträge zur Bluttransfusion 1875. Zeitschrift f. Chirurgie. Bd. VI.
- NEUWELT. — Unusually quick rash following injection of diphteria antitoxin (Journ. of the American Med. Assoc. vol. LV, 1910, n° 14).
- NICOLLE. — Annales de l'Institut Pasteur, 1906 et 1907.
- OLLIER. — Diphtérie et grossesse. Étude clinique. Des injections préventives de sérum antidiphtérique chez les femmes enceintes et les nouveau-nés. Thèse de Paris, 1904.
- OTTO. — Le phénomène de Théobald Smith, de l'hypersensibilité vis-à-vis du sérum (Inst. therap. exper. Francfort. Von Lenthold Gedenkschrift, 1898.
- Zur Gefahr der Reinjektion von Heilserum (Die Therapie der Gegenwart, vol. XLIX, 1908).
- PALTAUF. — Remarques sur le cas de mort d'un enfant après injection préventive de sérum de Behring (Wiener klin. Woch., 1896, p. 297, 12, t. IV).
- VON PAULI et DREWS. — Cas de maladie du sérum avec retour à la santé (Therapeut. Monats., 1895-1896).
- PERREGAUX. — Étude sur 249 cas de diphtérie traités par le sérum antidiphtérique à l'hôpital Trousseau. Thèse de Paris, 1894-1895.
- PHÉLINE. — Essai sur les accidents de la sérothérapie antidiphtérique chez l'enfant. Thèse de Montpellier, 1909.

VON PIRQUET et SCHICK. — Zur Theorie der Incubationszeit.
Wiener klinische Wochenschrift, 25 juin 1903.

— Serumkrankheit. Leipzig et Wien, 1905.

VON PIRQUET. — Congrès national d'hygiène, 1903.

— Neuere Beobachtungen über die Serumkrankheit. Verhandlung der Gesellschaft für Kinderheilkunde in Meran, 1905.

— Allergie (Berlin, 1910).

POCHON. — Note sur un cas de diphtérie avec rapidité des accidents sérothér. (érythème et œdème prurigineux) (Société de Pédiatrie, mars 1902, p. 87-92).

POIX. — Recherches critiques et expérimentales sur le sérum antidiphtérique, son action sur l'organisme, ses accidents. Thèse de Paris, 1896.

VON RANKE. — Weitere Erfahrungen mit dem Diphterieheils-
rum (Münch. Med. Woch., 1895).

RAUSCHENBUCH. — Vergiftungserscheinungen infolge prophylaktischer Serum-injection von Behrings Antitoxin (Berl. Klin. Woch., 1897, n° 32, p. 694).

RICHEL (fils). — Annales de l'Institut Pasteur, 1902-1907.

— Des effets prophylactiques et anaphylactiques de la congestine dans le virus des actinies (Soc. Biol., 20 fév. 1904).

— De l'action de la congestine sur les lapins et de ses effets anaphylactisants (Société de Biologie, 21 janv. 1905).

RICHEL (fils) et VINCENT (Clovis). — Forme atypique de la maladie du sérum. Accidents tardifs et graves (Société médicale des Hôpitaux, 1912, n° 38).

ROBERT (Ch.). — Les Érythèmes scarlatiniformes observés à la suite des injections de sérum artificiel. Thèse de Paris, 1911.

ROGER. — Accidents imputables à la sérothérapie (Gazette hebdomadaire de Médecine. Paris, 1895, p. 757-762).

— Exanthèmes sériques (Rapport au Congrès de Médecine de Nancy, 1896).

ROMNICIANO (Bucarest). — Angine streptococcique dans le cours d'une scarlatine. Injection de sérum. Mort.

ROSENAU et ANDERSON. — A study of the cause of sudden death following the injection of horse serum (Hygienic laboratory Bulletin, n° 29, avril 1906).

ROSENTHAL. — Mort d'un enfant diphtérique après injection de sérum (Medical News, 25 mai 1895).

ROSENTHAL. — Immunität. Moskau, 1910. S. 49-59.

ROULIN. — Accidents de la sérothérapie diphtérique (Société de Médecine et de Chirurgie pratiques, 21 juin 1898).

ROUX. — Traitement de la diphtérie par le sérum antidiphtérique (Congrès de Buda-Pest, 2-8 sept. 1894).

ROUX-MARTIN et CHAILLOU. — Trois cents cas de diphtérie traités par le sérum de Roux (Annales de l'Institut Pasteur, 1894).

ROVÈRE. — Sur la présence des précipitines dans le sang des sujets atteints d'accidents consécutifs à des injections de sérum antidiphtérique (Archives générales de Médecine, 7 février 1903).

SALUS (Gottlieb). — Versuche über serumfestigkeit and anaphylaxie (Medizin. Klinik, 1909, n° 14, p. 509).

SAWAND. — Plötzliche Synkope nach Antitoxininjection bei Diphterie (the Brit. Med. Journal, 26 avril 1902).

SCHEIDEMANDEL. — Sur le traitement par le sérum et ses dangers (Münch. med. Woch., 26 oct. 1909, n° 43).

SCHÖNHOLZER. — Diphterie und Heilserum (Korr. Bl. f. Schweiz. Ärzte, 1909, n° 8, u. 9).

SCHREIBER. — Traitement de la scarlatine par la sérothérapie antidiphtérique (Paris médical, 2 août 1913, p. 221).

SÉE (Germain). — Les Érythèmes cutanés de la diphtérie (Société médicale des Hôpitaux. Paris, juin 1858).

SEVESTRE. — Érythèmes sériques (Société médicale des Hôpitaux, 1895-1896).

SEVESTRE. — Noté sur quelques injections de sérum de cheval non immunisé (Société médicale des Hôpitaux, 29 mars 1895).

— Rapport sur un projet d'enquête pour l'étude des acci-

- dents dits post-sérothérapiques (Société médicale des Hôpitaux. Paris, 1896, p. 203-206).
- SEVESTRE et MÉRY. — Des accidents causés par le streptocoque à la suite des injections de sérum de Behring (Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux, 31 janvier 1896).
- GRAHAM-SMITH et NETTAL. — Bactériologie de la diphtérie comprenant des chapitres sur l'historique, l'épidémiologie et la pathologie de cette affection, la mortalité causée par elle, sa toxine et son antitoxine et la maladie du sérum (Cambridge Univ. Pr., 1908).
- SOLTMANN. — Traitement de la diphtérie par le sérum (Deutsche med. Woch., 1905, n° 4).
- STEINHARD et BEZREDKA. — Annales de l'Institut Pasteur, 1907, p. 117 à 384.
- TAYLOR. — Collapsus après injection d'antitoxine dipht. (Medical Record, vol. 74, 1908, n° 41).
- TSCHISTOVITCH. — Étude sur les propriétés du sang des animaux injectés de sang ou de sérum d'une autre espèce animale (Archives russes de pathologie, 1899).
- THIBIERGE. — Angine diphtérique bénigne traitée par le sérum. Accidents toxiques (Revue des maladies de l'enfance, mai 1895).
- THOMAS et TERRIBERRY. — Report of a case of anaphylaxie (Med. Record, 1911, vol. 80, n° 6, p. 264).
- TIMMER. — Collapsus après injection de sérum antidiphtérique (Deuts. med. Woch., n° 37, 1895).
- Résultats de la sérothérapie des 1.231 malades diphtériques trachéotomisés ou intubés (Berl. Klin. Woch., vol. 47, 1910, n° 28).
- TSCHARNOCKI. — Anaphylaxie. Moskau, 1909.
- TURRO et GONZALEZ. — Anaphylaxie par les globulines. Labor. municipal Barcelone (Compte rendu de la Société de Biologie, t. LXIX, 12 novembre 1910).
- UFFENHEIMER. — Weshalb versagt das Diphtherieserum in gewissen Fällen? (Münchener med. Wochenschr., 1909, n° 12. Therapeutis Monatshefte, sept. 1909).
- UMBER. — Collapsus cardiaque grave après injection de sérum

antidiphtérique faite deux ans après une première injection (Therapie der Gegenwart, 1908, n° 9 et 10).

UNGAUER. — Les Accidents des sérothérapies. Thèse de Paris, 1896-1897.

VARIOT. — Les Accidents de la sérumthérapie (Journal de clinique et de thérapeutique infantiles, 18 juin 1895).

— La diphtérie et la sérumthérapie, 1898.

VIERORDT. — Cas d'un enfant diphtérique mort dans le collapsus après injection de sérum antidiphtérique. (Deutsche Med. Woch., 1895, n° 11).

VLAJEFF. — Sur la question de la sérothérapie (XII international Congrès de Méd. int. Moscou, 1897).

WARE. — Report of a case of septic poisoning following the use of antitoxin. (New-York Med. Record, 30. 3. 1898).

WASEHAM (J.-E.). — Intubation of the larynx (Diphtheria) with suggestions regarding anaphylaxie. (Journal of ophtalmol. and oto-laryngologie, septembre 1910).

WEILL-HALLÉ et LEMAIRE. — Société de Biologie, 21 juillet 1906. (Semaine Médicale, 15 septembre 1909).

WEILL-HALLÉ et BLOCH (Marcel). — Choc anaphylactique au cours de la sérothérapie antidiphtérique. (Société de pédiatrie, 11 février 1913).

WEILL-HALLÉ et LÉVY. — Prophylaxie de la diphtérie. (Paris Médical, 2 août 1913, p. 226-231).

WIDAL et ROSTAINE. — Sur la pathogénie des accidents sériques. (Société Médicale des Hôpitaux, 26 mai 1905).

VON WIDERHOFER. — Über 100 mit Behringsheils serum behandelte Fälle von Diphterie. (Deutsche Med. Wochenschr. 1895, n° 2, p. 17).

WHEELERSBURG. — Mort d'un enfant non dipht., cinq minutes après inj. préventive de sérum antidiphtérique (British Med. Journal, 25 avril 1896, p. 1051).

WIEDEMANN (Albert). — Anaphylaxiegefahr in der Praxis. (Münch. Med. Woch., 1912, s. 1814).

WOLFF EISMER. — Handbuch der Serumtherapie. München, 1910.

ZIELENZIEGER. — Einige Fälle von Exanthemen nach Behandlung mit Diphterieheilserum. (Deutsche Med. Woch., 1895, p. 575).

